

Aus der Sektion für Nephrologie
der Abteilung für Tropenmedizin und Infektiologie
der Medizinischen Klinik II (CA Prof. Dr. med. E. Reisinger)
des Zentrums für Innere Medizin
der Universitätsklinik an der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

**Der Einfluss unterschiedlicher Flussgeschwindigkeiten im Dialysatkreislauf auf
die Elimination wasserlöslicher und albumingebundener Toxine -**
Untersuchungen am in- vitro- Modell des Molecular Adsorbents Recirculating System
(MARS)

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Stefanie Schmidt

Geboren am 24.09.1981 in Lauchhammer

Rostock 2010

Dekan: Prof. Dr. med. habil. Emil Christian Reisinger

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jan Stange
Medizinische Klinik II, Klinik für Innere Medizin, Universität Rostock
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Sylvia Stracke
Leiterin des Bereichs Nephrologie, Dialyse, Hochdruckkrankheiten und
Rheumatologie, Universitätsklinik Greifswald
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Joachim Rychly
Arbeitsbereich Zellbiologie, Zentrum für Medizinische Forschung,
Universität Rostock

Datum der Promotionsverteidigung: 31.05.2011

1	Einleitung	1
1.1	Komplikationen des Leberversagens	1
1.2	Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie	3
1.2.1	Überblick	3
1.2.2	Neurotoxine	4
1.2.2.1	Ammoniak	4
1.2.2.2	Mercaptane, Phenole, kurz- und mittelkettige Fettsäuren	6
1.2.3	Störungen der Neurotransmission	6
1.2.3.1	Falsche Neurotransmitter	6
1.2.3.2	Inhibitorische Neurotransmitter und endogene Benzodiazepine	7
1.2.4	Primäre Gliopathie	8
1.2.5	Synergismus	9
1.3	Therapieoptionen im Leberversagen	10
1.3.1	Überblick	10
1.3.2	Extracorporale Detoxikation im Leberversagen und das Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS)	10
1.4	Die Notwendigkeit der Weiterentwicklung von Leberunterstützungsverfahren	13
1.5	Ziel der Arbeit	15
2	Material und Methoden	16
2.1	Versuchsplanung	16
2.2	Herstellung der Substanzgemische	18
2.3	Versuchsaufbau	19
2.3.1	Aufbau der Standard- und Albuminversuchsreihe	19
2.3.2	Aufbau der Rezirkulationsversuche	21
2.4	Versuchsdurchführung	22
2.4.1	Durchführung der Standard- und Albuminversuchsreihe	22
2.4.2	Durchführung der Rezirkulationsversuche	23
2.5	Biochemische Analysen	23

2.6	Datenbearbeitung und Statistik	24
3	Ergebnisse	26
3.1	Gegenüberstellung von Standard- und Albuminversuchsreihe	26
3.1.1	Ammoniak in der Standard- und Albuminversuchsreihe	26
3.1.1.1	Vergleich der Ammoniakclearance über dem MARSflux (PIPO)	26
3.1.1.2	Vergleich der Ammoniakclearance über dem Diaflux (M1M2)	28
3.1.2	Harnstoff in der Standard- und Albuminversuchsreihe	31
3.1.2.1	Vergleich der Harnstoffclearance über dem MARSflux (PIPO)	31
3.1.2.2	Vergleich der Harnstoffclearance über dem Diaflux (M1M2)	33
3.1.3	Kreatinin in der Standard- und Albuminversuchsreihe	35
3.1.3.1	Vergleich der Kreatininclearance über dem MARSflux (PIPO)	35
3.1.3.2	Vergleich der Kreatininclearance über dem Diaflux (M1M2)	38
3.1.3.3	Vergleich der Kreatininclearance über dem Aktivkohleadsorber (M2M3)	40
3.1.4	Gallensäure in der Standard- und Albuminversuchsreihe	42
3.1.4.1	Vergleich der Gallensäureclearance über dem MARSflux (PIPO)	42
3.1.4.2	Vergleich der Gallensäureclearance über dem Aktivkohleadsorber (M2M3)	44
3.1.4.3	Vergleich der Gallensäureclearance über dem Anionenaustauscher (M3M4)	45
3.1.5	Bromosulphophthalein (BSP) in der Standard- und Albuminversuchsreihe	47
3.1.5.1	Vergleich der BSP- Clearance über dem	47

	MARSflux (PIPO)	
3.1.5.2	Vergleich der BSP- Clearance über dem Anionenaustauscher (M3M4)	48
3.1.6	Unkonjugiertes Bilirubin in der Standard- und Albuminversuchsreihe	50
3.1.6.1	Vergleich der Clearance des unkonjugierten Bilirubins über dem MARSflux (PIPO)	50
3.1.6.2	Vergleich der Clearance des unkonjugierten Bilirubins über dem Anionenaustauscher (M3M4)	51
3.2	Rezirkulationsversuche	53
3.2.1	Vergleich der Ammoniakclearance über dem MARSflux (PIPO)	53
3.2.2	Vergleich der Harnstoffclearance über dem MARSflux (PIPO)	54
3.2.3	Vergleich der Kreatininclearance über dem MARSflux (PIPO)	56
3.2.4	Vergleich der BSP- Clearance über dem MARSflux (PIPO)	57
3.2.5	Vergleich der Bilirubinclearance über dem MARSflux (PIPO)	59
3.2.5.1	Gesamtbilirubin	59
3.2.5.2	Konjugiertes Bilirubin	61
3.2.5.3	Unkonjugiertes Bilirubin	63
4	Diskussion	66
4.1	Auswertung der Gegenüberstellung der Standard- und Albuminversuchsreihe	67
4.1.1	Ammoniak in der Standard- und Albuminversuchsreihe	67
4.1.1.1	Vergleich der Ammoniakclearance über dem MARSflux (PIPO)	67
4.1.1.2	Vergleich der Ammoniakclearance über dem Diaflux (M1M2)	68
4.1.2	Harnstoff in der Standard- und Albuminversuchsreihe	69

4.1.2.1	Vergleich der Harnstoffclearance über dem MARSflux (PIPO)	69
4.1.2.2	Vergleich der Harnstoffclearance über dem Diaflux (M1M2)	69
4.1.3	Kreatinin in der Standard- und Albuminversuchsreihe	69
4.1.3.1	Vergleich der Kreatininclearance über dem MARSflux (PIPO)	70
4.1.3.2	Vergleich der Kreatininclearance über dem Diaflux (M1M2)	70
4.1.3.3	Vergleich der Kreatininclearance über dem Aktivkohleadsorber (M2M3)	71
4.1.4	Gallensäure in der Standard- und Albuminversuchsreihe	71
4.1.4.1	Vergleich der Gallensäureclearance über dem MARSflux (PIPO)	72
4.1.4.2	Vergleich der Gallensäureclearance über dem Aktivkohleadsorber (M2M3)	73
4.1.4.3	Vergleich der Gallensäureclearance über dem Anionenaustauscher (M3M4)	73
4.1.5	Bromosulphophthalein in der Standard- und Albuminversuchsreihe	74
4.1.5.1	Vergleich der BSP- Clearance über dem MARSflux (PIPO)	74
4.1.5.2	Vergleich der BSP- Clearance über dem Anionenaustauscher (M3M4)	74
4.1.6	Unkonjugiertes Bilirubin in der Standard- und Albuminversuchsreihe	75
4.1.6.1	Vergleich der Clearance des unkonjugierten Bilirubins über dem MARSflux (PIPO)	75
4.1.6.2	Vergleich der Clearance des unkonjugierten Bilirubins über dem Anionenaustauscher (M3M4)	75
4.2	Auswertung der Rezirkulationsversuche	76
4.2.1	Vergleich der Clearance wasserlöslicher Modelltoxine über dem MARSflux (PIPO)	76
4.2.2	Vergleich der Clearance albumingebundener	76

	Modelltoxine über dem MARSflux (PIPO)	
4.3	Fazit	77
4.4	Fehlerbetrachtung	78
5	Zusammenfassung	79
6	Literaturverzeichnis	82
7	Anhang	101
7.1	Abkürzungsverzeichnis	101
7.2	Messwertetabellen	102
7.3	Thesen	127
7.4	Eidesstattliche Erklärung	131
7.5	Lebenslauf	132
7.6	Danksagung	134

1 Einleitung

1.1 Komplikationen des Leberversagens

Die Leber stellt das Zentrum der metabolischen Aktivität des Körpers dar. Sie speichert und synthetisiert Proteine, Kohlenhydrate, Fette, Vitamine und Mineralstoffe ^{27, 65, 109, 127}. Eine wichtige Aufgabe ist die Neutralisation metabolischer Zwischenprodukte und biologisch aktiver Stoffe sowie die Detoxikation und Ausscheidung exogener Substanzen ¹⁷⁰. Unter anderem dazu produziert und sezerniert sie Galle, welche zusätzlich für die Fettabsorption nötig ist ⁷¹. Zusätzlich kommt der Leber eine wichtige Rolle auf dem Gebiet der angeborenen und erworbenen Immunität zu ^{16, 52, 62}.

Unter Leberversagen versteht man eine globale Störung der Leberfunktion, in deren Folge sich für den Organismus schwerwiegende Konsequenzen ergeben, deren klinische Manifestationen einer schnellen therapeutischen Intervention bedürfen ⁸¹:

- Metabolische Funktionen innerhalb des Kohlenhydrat-, Eiweiß-, Aminosäure- und Fettstoffwechsels können nur noch in eingeschränkter Form erfüllt werden ^{25, 34, 72}. Gestörte Regelkreise des Insulins und Glukagons führen zu einer beeinträchtigten Glukosefreisetzung und erhöhten Insulinspiegeln und gipfeln in einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien ¹⁵⁵. Die Steigerung des Proteinkatabolismus in Verbindung mit der Störung des Aminosäurestoffwechsels mündet in einem Anstieg an Ammoniak und freien Fettsäuren ^{19, 129}.
- Die Leber ist die größte Produktionsstätte der Gerinnungsfaktoren. Aus diesem Grund gehen chronische wie auch akut dekompenzierte Lebererkrankungen mit spezifischen Gerinnungsstörungen einher ^{96, 165}. Deren Ursache ist komplex und umfasst Störungen der Thrombozytenzahl und -funktion, der intrinsischen und extrinsischen Gerinnungskaskade, der Gerinnungsinhibitoren sowie der Fibrinolyse. Ein Mangel an Faktor VII, Thrombopenie und eine erhöhte Fibrinolyse führen zu einem gesteigerten Blutungsrisiko und werden gleichzeitig als Prognoseparameter genutzt. Die Vielzahl von Störungen des Hämostasesystems können sich in Form von Blutungen oder Thrombosen manifestieren, in deren Folge sogar Verbrauchskoagulopathien auftreten können ^{119, 163, 164}.
- Da die Leber der ausschließliche Ort der Albuminsynthese ist, findet diese

im Leberversagen nur in einem reduzierten Maße statt. Viele toxische Verbindungen weisen eine große Affinität zum Albuminmolekül auf ¹²³. Aufgrund der reduzierten Synthese- und Entgiftungsfunktion der Leber und der Überladung noch vorhandener Albuminmoleküle kommt es zu einem Anstieg des Anteils der frei im Blut zirkulierenden Toxine und einer Potenzierung der Beeinträchtigung physiologischer Funktionsabläufe ³⁰.

- Die Leber nimmt eine wichtige Position in der Integrität des immunologischen Gleichgewichtes ein. Wegen ihrer Lage an der Grenze zwischen Blutstrom und Leberhepatozyten kommt speziell den Sinusendothelzellen eine enorme Wichtigkeit auf dem Gebiet der zellulär vermittelten Abwehrmechanismen zu. Im Falle einer Lebererkrankung wird dieses fragile Zusammenspiel zwischen Hepatozyten und nicht parenchymatöser Zellpopulation gestört ^{142, 169}.

Die reduzierte unspezifische Immunantwort im Leberversagen wird mit einer eingeschränkten Funktion der Kupfferschen Sternzellen, geminderten Synthese an Komplementfaktoren und Akute- Phase- Proteinen in Verbindung gebracht. In der Folge muss bei Patienten im Leberversagen mit einem erhöhten Infektionsrisiko gerechnet werden ^{2, 132, 133}.

- Der Verlust der regulatorischen Einflüsse auf den Wasser-, Elektrolyt- und Säure- Basenhaushalt trägt ebenso dramatisch zu den klinischen Manifestationen des Leberversagens bei wie deren eingeschränkte Entgiftungsfunktion ¹³⁴. Als Konsequenz akkumulieren Substanzen im Organismus, die ansonsten in nicht toxische Verbindungen umgewandelt und über die Galle oder die Nieren ausgeschieden würden. Durch deren Anreicherung werden normale Funktionsabläufe in Zellen und Geweben gestört und es ergeben sich schwerwiegende Komplikationen, wie hämodynamische Fehlregulationen mit arterieller Hypotonie ⁴. Von zusätzlicher Bedeutung sind in diesem Zusammenhang auch die Auswirkungen der toxischen Verbindungen auf andere Organsysteme wie Lunge, Niere und ZNS ¹²⁸.

- Extrahepatische pulmonale Manifestationen sowie pulmonale Komplikationen im Leberversagen erlangen eine zunehmende prognostische Relevanz. Das hepatopulmonale Syndrom ist durch eine arterielle Hypoxämie einhergehend mit einem erhöhten alveoloarteriellen Sauerstoffgradienten gekennzeichnet. Die Ursache wird in einer Endotoxinämie, hervorgerufen durch erhöhte intestinale Permeabilität für Bakterien und Endotoxine, gesehen. Die folglich einsetzende NO-Bildung und erhöhte Konzentration anderer vasodilatatorisch wirkender

Substanzen durch verminderte hepatische Inaktivierung führen zu systemischer und pulmonaler Vasodilatation ^{70, 87, 172}.

- Eine weitere klinische Manifestation bei Patienten im Leberversagen stellt das akute Nierenversagen dar, das als hepatorenales Syndrom (HRS) bezeichnet wird. Nach der Overflow- Hypothese führt die Aktivierung antinatriuretischer Mechanismen zu einer erhöhten Natrium- und Wasserretention. Demgegenüber stellt das Underfilling- Konzept die portale Hypertension und die Hypalbuminämie als Auslöser einer peripheren Vasodilatation und Abnahme des zentralen Blutvolumens dar. Beide pathogenetische Konzepte münden in hämodynamischen Veränderungen der renalen Perfusion, welche letztendlich zum Nierenversagen führen ^{3, 60}.
- Die eingeschränkte Detoxikations- und Syntheseleistung der Leber führt zu einer freien Zirkulation und Akkumulation toxischer Verbindungen. Von großem Interesse in diesem Zusammenhang ist Ammoniak ⁹³. Hervorzuheben ist sein Einfluss auf die Aminosäurezusammensetzung im Plasma und Gehirn, auf die zentrale Neurotransmission, die Integrität der Blut- Hirn- Schranke und besonders auf die Entwicklung der hepatischen Enzephalopathie (siehe Abschnitt 1.2) ^{79, 88}. Verkomplizierend kann diese Situation mit der Ausbildung eines Hirnödems einhergehen und in klinisch schweren Fällen bis zum Koma oder Tode des Patienten führen ^{28, 43, 76}.

1.2 Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie

1.2.1 Überblick

Bei der hepatischen Enzephalopathie handelt es sich um ein potentiell reversibles neuropsychiatrisches Syndrom, dessen klinische Manifestationsformen von diskreten psychischen Veränderungen bis hin zum Koma reichen können ¹²⁶. Die hepatische Enzephalopathie tritt als Komplikation sowohl des akuten als auch des chronischen Leberversagens auf. Über ihre Pathogenese gibt es viele Erkenntnisse, dennoch ist sie noch immer nicht eindeutig geklärt. In den vergangenen Jahren sind hierzu verschiedene Hypothesen entwickelt worden. Im Folgenden soll auf die in diesem Zusammenhang bedeutsamen Substanzen und deren bisher nachgewiesenen Wirkungen ausführlicher eingegangen werden.

1.2.2 Neurotoxine

Der verminderte hepatische Metabolismus, verbunden mit einer gesteigerten intestinalen Bildung endogener Neurotoxine, stellt die Basis der Neurotoxin- Hypothese als einen Baustein der Entwicklung der hepatischen Enzephalopathie im Rahmen des Leberversagens dar ²³.

1.2.2.1 Ammoniak

Eine feste Größe in der Diskussion der Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie und somit eine im Rahmen des Leberversagens am längsten und intensivsten untersuchte Substanz stellt Ammoniak dar ¹²⁵. Neben dem Darm sind auch Leber, Niere, Hirn und Muskulatur an der Ammoniaksynthese beteiligt. Der Anteil der Niere und des Gehirns sind allerdings sehr gering ⁵⁹. Die Ammoniakentgiftung erfolgt über die Harnstoff- und Glutaminsynthese. Die Harnstoffsynthese findet fast ausschließlich in der Leber statt. Die Glutaminsynthese ist nicht leberspezifisch, Muskulatur und Gehirn sind ebenfalls beteiligt. Die Verminderung der hepatischen Ammoniakentgiftung kann metabolisch oder hämodynamisch bedingt sein. In der Regel resultiert die Hyperammonämie aus einer Kombination aus kataboler Stoffwechsellaage und hämodynamischer Komponente in Form von portokavalen Anastomosen, über die das ammoniakreiche Pfortaderblut an der Leber vorbeigeleitet wird ^{77, 94}. Über die Rolle des Ammoniaks an der Herausbildung und Manifestation der hepatischen Enzephalopathie wurden in bisherigen Untersuchungen viele direkte und indirekte Einflüsse diskutiert und folgende Wirkmechanismen konnten aufgezeigt werden:

- vermehrte astrozytäre Glutaminsynthese aus Glutamat und Ammoniak bei im Zustand der Hyperammonämie gesteigerter Permeabilität der Blut-Hirn- Schranke für genannte Substanzen ^{22, 94}. Folglich Verarmung an den exzitatorisch wirksamen Neurotransmittern Aspartat und Glutamat als Konsequenz der gesteigerten Glutaminbildung ^{156, 177}. Letztendlich Schwächung der glutamatergen zugunsten einer gesteigerten GABA- ergen Neurotransmission ¹⁵⁷,
- Störung des Malat- Aspartat- Shuttle durch geminderte Konzentrationen an Glutamat und Aspartat mit daraus resultierendem Substratmangel für die mitochondriale Atmungskette ⁶⁹,

- Beeinträchtigung der astrozytären Aufnahme von Glutamat aus dem synaptischen Spalt ^{12, 99}. Der verminderte Reuptake soll im Zusammenhang mit der verminderten Expression der Glutamat-Transporter GLT-1 und GLAST stehen. Als Folge kommt es zu einer Down- Regulation der glutamatergen NMDA- Rezeptoren, welche wiederum eine Hemmung der exzitatorischen Neurotransmission hervorruft ^{82, 124, 174}.
- Hemmung der alpha- Ketoglutaratdehydrogenase mit Minderung der mitochondrialen ATP- Produktion und Steigerung der astrozytären Laktatbildung ²⁴,
- Veränderungen des Übertrittes von Aminosäuren und Neurotransmittervorstufen (z.B. Tyrosin, Phenylalanin, Tryptophan) über die Blut- Hirn- Schranke aus der peripheren Zirkulation in das zentrale Nervensystem und umgekehrt sowie Beeinflussung serotonerger und katecholaminerger Neurotransmittersysteme ^{64, 83},
- konzentrationsabhängige Beeinflussung von Schlüsselenzymen der cholinergen Neurotransmission ⁵⁵,
- Beeinflussung der Funktion von astrozytären Enzymsystemen und Enzymaktivierung (z.B. Stickstoffmonoxid- Synthase (iNOS), NADPH- Oxidase und Phospholipase) durch Ammoniak induzierten oxidativen Stress und Radikalproduktion sowie Induktion mitochondrialer Proteinkinasen und Transkriptionsfaktoren (NF- kappa B) ^{112, 113, 166},
- osmotische Schwellung der Astroglia durch gesteigerte Bildung von Glutamin und dessen Akkumulation in den Gliazellen im Rahmen der Entgiftung von Ammoniak im Gehirn. In schweren Fällen rasche Progression zum Hirnödem als lebensgefährliche Komplikation des akuten Leberversagens ^{18, 42},
- Steigerung der Produktion proinflammatorischer Zytokine (IL- 6, IL- 1beta, TNF- alpha) und Nachweis eines Zusammenhanges zwischen Plasmaammoniak- und Zytokinspiegel im akuten sowie chronischen Leberversagen ^{21, 116, 171}.

1.2.2.2 Mercaptane, Phenole, kurz- und mittelkettige Fettsäuren

Im Zustand des Leberversagens finden sich erhöhte Konzentrationen von Mercaptanen, Phenolen, kurz- und mittelkettigen Fettsäuren im Blut von Patienten. Jede dieser Substanzen ist potentiell in der Lage, ein Koma auszulösen. Umfangreiche klinische und tierexperimentelle Untersuchungen legten jedoch nahe, dass bei allen genannten erst im Zusammenwirken mit Ammoniak eine schädigende Wirkung auf das zentrale Nervensystem möglich ist^{21, 175}. Unter den Mercaptanen wurde bisher dem neurotoxischen Methanthiol, welches aus Methionin in der Leber sowie bakteriell im Darm gebildet wird, die größte Bedeutung beigemessen. Neuere Studien lenken die Aufmerksamkeit auf die pathogenetische Bedeutung des Hydrogensulfids (H_2S), dessen Werte bei Patienten mit hepatischer Enzephalopathie erhöht bestimmt wurden²⁰. Die Annahme, dass Phenole eine Rolle in der Entstehung der hepatischen Enzephalopathie einnehmen, stützt sich zum einen auf ihre Potenzierung der Ammoniakwirkung und zum anderen auf eine Erhöhung des Phenolspiegels durch Störungen ihres hepatischen Abbaues und gesteigerte Bildung durch die intestinale Bakterienflora^{168, 175}. Kurz- und mittelkettige Fettsäuren, wie Propionat, Butyrat, Valerat und Oktanoat, akkumulieren ebenfalls aufgrund eingeschränkter Metabolisierung im Leberversagen. Ihr neurotoxischer Einfluss liegt neben dem Synergismus mit Ammoniak in der Komaauslösung, in der Inhibition der Harnstoffsynthese sowie der kompetitiven Verdrängung des Tryptophans und anderer Neurotoxine aus der Albuminbindung^{8, 38, 98}.

1.2.3 Störungen der Neurotransmission

Als weitere pathogenetisch bedeutende Faktoren im Zusammenhang mit der Entstehung der hepatischen Enzephalopathie im akuten als auch chronischen Leberversagen werden Veränderungen im Neurotransmitterstatus mit Überwiegen der inhibitorischen Neurotransmission diskutiert.

1.2.3.1 Falsche Neurotransmitter

Basierend auf der veränderten Zusammensetzung der Plasmaamino-säuren im Leberversagen, im Speziellen der Erhöhung von aromatischen Aminosäuren, wie Phenylalanin, Tyrosin und Tryptophan, lässt sich über Nebenwege die Bildung falscher Neurotransmitter wie Octopamin (aus Tyrosin) und

Phenyläthanolamin begründen⁷⁷. Neben der inhibitorischen Neurotransmission wirken sich hohe Spiegel an Octopamin zusätzlich hemmend auf die Synthese von Dopamin und Noradrenalin aus^{50, 173}. Auch für Phenylalanin wurden hemmende Einflüsse auf die Synthese der genannten exzitatorischen Neurotransmitter nachgewiesen. Oxindol, ein Metabolit des Tryptophans, steht im Verdacht, in der Lage zu sein, Sedierung, Muskelschwäche, Hypotonie und Koma zu bewirken und somit ebenfalls eine Bedeutung in der Entstehung der hepatischen Enzephalopathie einzunehmen^{29, 103}.

1.2.3.2 Inhibitorische Neurotransmission und endogene Benzodiazepine

Die Plasma- Aminosäure- Dysbalance führt zu einem Anstieg der Konzentrationen aromatischer Aminosäuren im Gehirn. Das erhöhte Tryptophanangebot, bedingt durch eine Verdrängung aus der Plasma-Albuminbindung durch freie Fettsäuren und eine gestörte Metabolisierung in der Leber, führt zu einer erhöhten Synthese des inhibitorischen Transmitters Serotonin¹³⁵. Ein Teil des anfallenden Serotonins wird metabolisiert (5-Hydroxyindolessigsäure und neurotoxisches 5-Hydroxytryptophol), der andere verstärkt die inhibitorische Neurotransmission³⁸.

Ergebnisse aus tierexperimentellen und klinischen Studien stützen die Annahme eines gesteigerten Serotonin- turnovers bei der hepatischen Enzephalopathie^{13, 14}. Unterschiedliche Erkenntnisse bezüglich der Bedeutung des Serotoninmetabolismus im Zusammenhang mit dem Grad der Ausprägung der hepatischen Enzephalopathie legen den Bedarf weiterer Studien offen^{10, 11}. Einen weiteren Metaboliten des Tryptophanstoffwechsels stellen die Kynurenine dar, deren Synthese im Gehirn durch den erhöhten Tryptophanspiegel ebenfalls gesteigert ist⁵⁴. Andere Untersuchungen belegten erhöhte Spiegel des neurotoxischen Abbauproduktes Quinolinsäure und einen Anstieg ihrer Konzentration nach Ammoniakbelastung^{104, 105}.

Eine weitere Substanz, die im Zusammenhang mit der Entstehung der hepatischen Enzephalopathie in den letzten Jahrzehnten kontrovers diskutiert wurde, ist die Gammaaminobuttersäure (GABA)¹⁰⁶. GABA ist ein hemmender Neurotransmitter im Gehirn. GABA- Benzodiazepin- Rezeptoren (GABAA-Rezeptor oder zentraler Benzodiazepinrezeptor) kommen an Neuronen und Astrogliazellen vor. Der GABAerge Tonus ist im Zustand der hepatischen Enzephalopathie erhöht, was die Existenz endogener Benzodiazepine vermuten ließ^{108, 136}. Tierexperimentelle als auch klinische Studien zeigten, dass

Sedierung mit Benzodiazepinen im Stande war, die neurologischen Symptome der hepatischen Enzephalopathie auszulösen oder zu verschlimmern und dass die Anwendung von Benzodiazepin- Rezeptorantagonisten zur Reduktion des Schweregrades führen könnte ^{7, 63, 131}. Diese Ergebnisse untermauern die Annahme, dass dem GABA- Benzodiazepin- Rezeptorkomplex in der Pathogenese der HE eine Rolle zukommt. In Gegenwart von Ammoniak wird die Bindung von Agonisten am GABA- Rezeptor verstärkt ⁸⁰. Zusätzlich ließ sich eine signifikante Zunahme der Anzahl der peripheren Benzodiazepin-Rezeptoren (PBR) auf Astrozyten nachweisen ^{73, 74}. Deren wichtigste Aufgabe liegt in der Regulation der Synthese von Neurosteroiden (Allopregnanolon, THDOC), welche zu einer Aktivierung der zentralen GABAA- Rezeptoren führen ^{1, 75, 111}. Somit konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten Ammoniakspiegeln und GABAerger Neurotransmission im Rahmen der HE aufgezeigt werden ²¹.

1.2.4 Primäre Gliopathie

Astrozyten verfügen als einzige Zellpopulation des zentralen Nervensystems über die enzymatische Ausstattung, welche die Detoxikation des Ammoniaks zu Glutamin mit Hilfe der Glutaminsynthetase ermöglicht. Die vermehrte intrazelluläre Ansammlung von Glutamin im Zustand der Hyperammonämie führt zu einer Störung der astrozytären Integrität und zu einer Dysfunktion, die als primäre Gliopathie bezeichnet wird ^{42, 110, 167}. Die sich in diesem Zusammenhang einstellende osmotische Inbalance führt zum Anschwellen der Astrozyten, welche als morphologische Veränderung im akuten Leberversagen beobachtet wird und zur Entstehung eines Hirnödems mit Zunahme des intrakraniellen Druckes und all den daraus resultierenden Komplikationen führen kann ^{36, 67, 78}. Die morphologischen Veränderungen im zentralen Nervensystem im akuten Leberversagen unterscheiden sich von den Veränderungen, die durch chronische Leberschädigung hervorgerufen werden. Hierbei kann es bei Patienten mit chronisch progredienter Lebererkrankung innerhalb kürzester Zeit zu funktionellen Astrozytenveränderungen, die als Alzheimer- Typ- II- Astrozyten bezeichnet werden, kommen ^{57, 92}. Jüngere molekularbiologische Untersuchungen zeigen, dass sowohl im akuten als auch im chronischen Leberversagen durch oxidativen Stress eine Kaskade von Proteinkinasen und Transkriptionsfaktoren (z.B. MAPKs und NF- kappa B) des Astrozyten aktiviert wird. NF- kappa B trägt zur Ammoniak induzierten Zellvolumendysregulation und zur Astrozytenanschwellung durch die

vermehrte Expression von Genen für die Stickstoffmonoxid- Synthase (iNOS) bei ^{139, 144}. Somit zeigt sich eine Verbindung auf zwischen durch Ammoniak verursachter morphologischer Schädigung der Astrozyten, welche einen Teil der Blut- Hirn- Schranke und wichtige Komponente im neuronalen Stoffwechsel darstellen, und funktionellen sowie biochemischen Veränderungen, die das Gleichgewicht zwischen exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmission zu Gunsten der Letztgenannten verschieben. Zukünftigen Studien obliegt es, durch Zuwachs an Wissen über die Bedeutung der Astrozyten für die Hirnfunktion, weitere Erkenntnisse für deren Beteiligung an der Entstehung der hepatischen Enzephalopathie zu liefern.

1.2.5 Synergismus

Viele Studien zur Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie stimmen in der Erkenntnis überein, dass ein Ungleichgewicht zwischen exzitatorischer und inhibitorischer neuronaler Aktivität zu den unterschiedlichsten klinischen Manifestationsformen dieses Krankheitsbildes führt ³⁹. In Anbetracht der Fülle von bekannten Faktoren, die zur hepatischen Enzephalopathie und anderen Komplikationen des Leberversagens beitragen können, erweist sich eine Addition der Einzelwirkungen dieser verschiedensten Faktoren als durchaus plausibel. Bereits 1981 postulierte Zieve, dass viele nachweislich pathogene Substanzen für sich allein genommen keine „komatöse“ Wirkung entfalten können. Findet jedoch ein Zusammenwirken statt, kann die Entstehung der hepatischen Enzephalopathie begünstigt und die Neurotoxizität des Ammoniaks verstärkt werden ¹⁷⁶. Mit Hilfe einer stetigen Weiterentwicklung und voranschreitenden technischen Möglichkeiten der Forschung sind immer tiefere Einblicke in die biochemischen und regulativen Vorgänge des zentralen Nervensystems im Zustand der hepatischen Enzephalopathie möglich. In einer Reihe von Arbeiten konnte ein Synergismus von Ammoniak, inflammatorischen Zytokinen, Benzodiazepinen und Elektrolytverschiebungen in der Entstehung der hepatischen Enzephalopathie belegt werden ^{68, 122}. Der Einfluss des Zusammenwirkens aller derzeit bekannten Faktoren reicht bis zur oxidativen Modifikation von RNA, veränderter Genexpression und Proteinsynthese ^{61, 140}. Viele der beobachteten Veränderungen zugrunde liegende Faktoren sind trotz intensiver Forschung noch immer nur teilweise bekannt und verstanden. Die zentrale Rolle des Ammoniak bleibt dabei unangefochten. Strategien zur Prävention und Therapie der hepatischen Enzephalopathie im Leberversagen

setzen daher unter anderem bei der Reduktion des Ammoniakspiegels an. In diesem Zusammenhang stellen extrakorporale Leberunterstützungsverfahren, wie das MARS- Verfahren, eine Ergänzung zu anderen, derzeit angewandten medikamentösen und apparativen Therapiemöglichkeiten dar.

1.3 Therapieoptionen im Leberversagen

1.3.1 Überblick

Die therapeutischen Möglichkeiten im Leberversagen sind trotz moderner intensivmedizinischer Betreuung begrenzt. Neben den allgemeinen Ansätzen, die zum Ziel haben, die eingeschränkte oder ausgefallene Syntheseleistung der Leber zu korrigieren sowie ihre metabolischen und exkretorischen Funktionen zu ersetzen, können bei Nachweis spezifischer Lebergifte gezielte Maßnahmen ergriffen werden. Als limitierender Faktor verbleibt die ungenügende Möglichkeit, die Entgiftungsfunktion der Leber zu ersetzen, weshalb die Indikation zur Lebertransplantation sehr frühzeitig überprüft werden sollte ^{15, 117}. Nach wie vor gilt diese als einzige Therapie, deren Überlebensvorteil gegenüber anderen gesichert ist ^{17, 51}. Da die Morbidität und Mortalität im Rahmen einer Lebertransplantation zum großen Teil vom Zustand des Patienten vor und während des operativen Eingriffes abhängt, gilt es, diesen zu stabilisieren oder sogar eine mögliche Regeneration der Leber herbeizuführen, unter der die Transplantation idealerweise nicht mehr notwendig ist. Primäres Ziel aller Leberersatzverfahren ist daher, eine Transplantation zu vermeiden oder bei dramatischem Verlauf eines akuten oder fulminanten Leberversagens den Zeitraum bis zum Finden eines geeigneten Spenderorgans zu überbrücken ¹⁴⁷.

1.3.2 Extrakorporale Detoxikation im Leberversagen und das Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS)

Wasserlösliche Verbindungen wie Ammoniak, Harnstoff und aromatische Aminosäuren stellen potentielle Toxine im Leberversagen dar. Mit Hilfe der Hämodialyse ist es möglich, diese Substanzen zu entfernen sowie eine günstige Beeinflussung des verschobenen Verhältnisses zwischen Elektrolyt- und Säure- Basen- Haushalt zu erzielen. Eine Entfernung albumingebundener Substanzen konnte mittels Hämodialyse nicht realisiert werden.

Untersuchungen zeigten, dass diese Therapiemöglichkeit eine Verminderung des Enzephalopathiegrades bewirken kann, sich jedoch keine Verbesserung der Überlebensrate im Leberversagen ergab ^{120, 121, 146}.

Viele im Leberversagen akkumulierende Substanzen sind albumingebunden und daher mittels konventioneller Hämodialyse schlecht oder nicht entfernbar. An diesem Punkt setzen Verfahren, wie die Hämo-perfusion und der Plasmaaustausch mit der durch sie möglichen Entfernung proteinaffiner Toxine, ein.

Bei der Hämo-perfusion über Aktivkohle und Ionenaustauschharze konnte in Untersuchungen eine Verbesserung des neurologischen Status sowie eine Normalisierung des peripheren Blutdruckes der Patienten mit akutem Leberversagen dokumentiert werden ^{5, 6}. Letztendlich konnte auch bei diesem Verfahren keine signifikante Verbesserung der Überlebensrate nachgewiesen werden ¹¹⁸. Nachteile des Verfahrens stellen die Elimination von essentiellen Plasmabestandteilen, wie Gerinnungsfaktoren, Thrombozyten und die Aktivierung des Komplementsystems, dar ⁸⁶.

Der Plasmaaustausch ermöglicht die Entfernung toxischer Substanzen aus dem Blut und den Ersatz durch gepooltes Spenderplasma. Verschiedene Studien beschreiben positive Effekte in Hinblick auf die Entwicklung des Hirnödems sowie die hämodynamischen Parameter von Patienten im akuten Leberversagen ^{35, 91}. Ebenso wie bei der Hämo-perfusion werden durch den Austausch des Blutplasmas eine Vielzahl von Faktoren und Mediatoren aus der Zirkulation entfernt, deren Fehlen sich nachteilig auf die Regeneration der Leber auswirkt. Hierzu zählen die Wachstumsfaktoren HGF (Hepatocyte Growth Factor), TGF alpha (Transforming Growth Factor Alpha) und EGF (Epidermal Growth Factor) ^{46, 49}.

Zu den Entgiftungsverfahren, deren Kernstück eine albuminvermittelte Entfernung von Toxinen darstellt, gehören die Single Pass Albumin Dialyse (SPAD), die Fractionated Plasma Separation and Adsorption (FPSA), das Prometheus- Verfahren und das Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) ^{47, 85, 101, 130}.

Das Molecular Adsorbents Recirculating System wurde in Anlehnung an die konventionelle Hämodialyse entwickelt. Mit der Erweiterung um einen in sich geschlossenen Albuminkreislauf wird neben der Entfernung wasserlöslicher Stoffe die selektive Entfernung proteinaffiner Substanzen möglich ^{150, 152}. Nach Passage einer für Albumin undurchlässigen Membran

werden die proteinaffinen Toxine von Albuminmolekülen des Mittelkreislaufes übernommen und abtransportiert. Danach erfolgt im Durchlaufen der beiden Adsorptionssäulen (Aktivkohle und Anionenaustauscher) die Regeneration des Albumins. Dieses steht dann in gereinigter Form erneut zur Aufnahme von Toxinen zur Verfügung. Der an den Mittelkreislauf angeschlossene single-pass Dialysekreislauf ermöglicht gleichzeitig die Elimination wasserlöslicher Substanzen sowie die Einflussnahme auf Elektrolyt- Haushalt und pH- Wert. Durch den Einsatz spezieller Dialysatormembranen wird ein Übertritt von Proteinen, korpuskulären Plasmabestandteilen und anderer proteingebundener Moleküle (z.B. Schilddrüsenhormone) verhindert ¹⁴⁸. Im Rahmen klinischer Studien konnten eine Verbesserung des Enzephalopathiegrades, Erhöhung des intrazerebralen Blutflusses, Reduzierung des pathologisch erhöhten intrakraniellen Druckes sowie die Anhebung des peripheren Gefäßwiderstandes mit damit verbundener Normalisierung des systemischen Blutdruckes nach der Anwendung des MARS- Verfahrens aufgezeigt werden ^{31, 100, 114, 115, 153}. Bei dem im Leberversagen auftretenden hepatorenenalen Syndrom konnte ein Überlebensvorteil für Patienten, bei denen das MARS- Verfahren zur Anwendung kam, gegenüber Patienten, welche die Standardtherapie erhielten, nachgewiesen werden ^{58, 102}.

Sowohl im akuten als auch im chronischen Leberversagen konnten in randomisierten klinischen Studien Überlebensvorteile für Patienten, die mit Hilfe des MARS- Verfahrens behandelt wurden, aufgezeigt werden ^{26, 44}. Auf der anderen Seite sollten kontroverse Ergebnisse, das outcome von Patienten betreffend, zu neuen Denkansätzen, Weiterentwicklungen und der Durchführung weiterer klinischer Studien veranlassen ^{32, 89}. Da das primäre Ziel des MARS- Verfahrens die Unterstützung der eingeschränkten Entgiftungsfunktion der Leber ist und biologische, zellhaltige Verfahren geeignet sind, die Syntheseleistungen der versagenden Leber zu ersetzen, gehen zukünftige Überlegungen in Richtung einer Kombination aus beiden Verfahren. Diese Hybrid- Systeme könnten individueller auf die spezifische Leberfunktionsstörung des einzelnen Patienten eingehen ¹³⁷. Die Forschung der nächsten Jahre wird hier wesentlichen Wissenszuwachs bringen.

1.4 Die Notwendigkeit der Weiterentwicklung von Leberunterstützungsverfahren

In der Behandlung des Leberversagens haben sich in den letzten Jahrzehnten verschiedenste Herangehensweisen etabliert. Da die Komplexität der Leberdysfunktion noch immer nicht vollständig geklärt ist, hängt die Weiterentwicklung der medikamentösen wie auch der maschinellen therapeutischen Möglichkeiten auch vom Gelingen des Entschlüsselns der pathologischen Grundlagen des Leberversagens ab. Obwohl die Mechanismen der neurotoxischen Wirkung des Ammoniaks seit mehreren Jahrzehnten diskutiert werden, besteht an einer Schlüsselrolle dieser Substanz keine Frage. In letzter Zeit konnte ein Synergismus mit anderen Toxinen in der Entwicklung von Komplikationen im Leberversagen, wie der hepatischen Enzephalopathie oder des Hirnödems, aufgezeigt werden ²¹. Im Zustand der Hyperammonämie kommt daher neben allen neu gewonnenen Erkenntnissen und modernen Therapiemöglichkeiten der altbekannten Hämodialyse als einer Komponente des MARS- Verfahrens zur Unterstützung der Detoxikationsleistung der Leber weiterhin eine gehobene Bedeutung zu. Zur Handhabung des MARS- Verfahrens bei seinem Einsatz im Zustand des Leberversagens haben sich in den letzten Jahren zwei unterschiedliche Strömungen entwickelt. Die dominierende Frage konzentriert sich dabei auf den Einsatz von kontinuierlichen Dialyseverfahren der Akutmedizin mit niedrigen Flussraten gegenüber intermittierenden Dialyseverfahren mit hohen Dialysatflussraten und der jeweils erzielten Effektivität der Entfernung der im Leberversagen akkumulierenden Toxine. Bei den kontinuierlichen Dialyseverfahren der Akutmedizin basiert die Behandlung auf der Anwendung von in Beuteln verpacktem, sterilem und käuflich zu erwerbendem Dialysat. Dieses muss vom Personal unter teilweise erheblichem physischen Arbeitsaufwand bereitgestellt werden. Somit limitieren hohe Kosten für das Beuteldialysat und der Arbeitsaufwand diese Methode auf niedrige Dialysatflüsse. Zuspruch findet dieses Verfahren durch die Annahme einer physiologisch besser angepassten Detoxikationsleistung, schonenderen Entgiftung und dadurch effektiveren Behandlung. Risiken bergen die unvermeidliche Antikoagulation sowie hämodynamische Veränderungen, die durch den langen Behandlungszeitraum und damit erhöhte Entfernung von essentiellen Blutbestandteilen bedingt sind.

Im Gegensatz dazu wird bei den intermittierenden Behandlungen mit hohen Dialysatflüssen von bis zu 1000 ml/min und kurzen Therapiezeiten gearbeitet. Da über Wasseraufbereitungsanlagen herkömmliches Trinkwasser Verwendung findet, ist dieses Verfahren nicht durch die Verfügbarkeit von sterilem Dialysat begrenzt. Dafür ist diese Methode durch Wartung, Sterilisation und Reparatur der Wasseraufbereitenden Einheit technisch aufwändiger. Hinzu kommt, dass bei jeder Anwendung ständige Anwesenheit von geschultem Dialysepersonal vorausgesetzt werden muss. Vorteile der hohen Flussraten im Dialysatkreislauf liegen darin, dass eine Behandlung meist ohne Antikoagulation möglich ist und somit das Risiko einer Blutung, welches im Leberversagen erhöht ist, gesenkt werden kann.

So begründet sich die Intention nach stetiger Weiterentwicklung von Leberunterstützungsverfahren und der zugehörigen Komponenten nicht nur in der Suche nach realitätsnaheren Therapieansätzen, sondern auch in einer kosteneffizienteren Arbeitsweise der Verfahren. Dabei werden aber auch immer neue Fragestellungen aufgeworfen. Im Zuge des medizinischen Fortschrittes ist es von großer Bedeutung, die als langjährig bekannt voraus gesetzten Erkenntnisse zurückliegender Studien nicht aus den Augen zu verlieren. Die Tatsache, dass schwerwiegende Komplikationen des Leberversagens, wie die hepatische Enzephalopathie und das Hirnödem, in direktem Zusammenhang mit der Ammoniaktoxizität stehen, unterstreicht die Wichtigkeit der Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Interventionsmöglichkeiten. Klinische Studien, die sich zum Ziel machten, die Entfernung wasserlöslicher Substanzen mit Hämodialyseverfahren zu erforschen, werden bereits seit mehr als 30 Jahren durchgeführt. Ihr teilweiser Misserfolg ist nicht zuletzt durch begrenzte technische Möglichkeiten wie auch durch fehlende, sich erst im Verlauf etablierende, zusätzliche Therapien und Interventionsmöglichkeiten begründet^{40, 56, 143}. Nach dem aktuellen Kenntnisstand wird Ammoniak, als eine der Schlüsselsubstanzen im Leberversagen, durch Hämodialyseverfahren, die eine hohe Dialysatflussrate ermöglichen, entfernt³⁷. Gegenwärtig gibt es keine Daten, inwieweit die Verfahrensweisen der intermittierenden und der kontinuierlichen Therapieansätze mit verschiedenen Flussratenparametern im Dialysatkreislauf unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich der Komplikationen und des Überlebens des Patienten im Leberversagen erbringen. Des Weiteren ist nicht bekannt, inwieweit sich die Steigerung der Dialysatflussrate auf die Entfernung der im Leberversagen akkumulierenden Substanzen auswirkt und sich eine Erhöhung der therapeutischen Effektivität und daraus resultierend, eine

Senkung des Kosteneinsatzes erzielen ließe. Ein Zuwachs an Erkenntnissen auf diesem Gebiet könnte wiederum zum besseren Verständnis der eingangs beschriebenen komplexen Vorgänge im Leberversagen beitragen, um schlussendlich zu einer Verbesserung der Therapie und des Überlebens des Patienten im Leberversagen zu führen.

1.5 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, genaue Aussagen über den Einfluss verschiedener Dialysatflussraten auf die Effektivität der Eliminationsleistung wasserlöslicher Verbindungen wie auch solcher Substanzen, die eine mittlere bis hohe Affinität zum Albuminmolekül besitzen, zu treffen. Über die Erfassung der Momentanclearances der betrachteten Substanzen galt es, zusätzlich diejenige Einzelkomponente der MARS-Einheit zu identifizieren, die Hauptverantwortung für die Entfernung des jeweiligen Stoffes trägt. Darüber hinaus werden durch eine gezielte Veränderung des zweiten Dialysatkreislaufes (Dialyse mit und ohne Albumin) die Effektivität des Verfahrens bezüglich der Entfernung pathogener Substanzen sowie die Beeinflussbarkeit der Komponenten bezüglich Veränderung in der Toxinentfernung aufgezeigt.

Folgende Fragen sollen geklärt werden:

- Wie werden die Clearanceraten für wasserlösliche und proteinaffine Substanzen durch eine schrittweise Steigerung der Flussrate im Dialysatkreislauf beeinflusst?
- In welchem Maße wirkt sich die Verwendung von Bikarbonathämodilutionslösung im Vergleich zu Albumindialysat auf den Verlauf der Clearanceraten der Markersubstanzen aus?
- An welchen Einzelkomponenten des MARS- Kreislaufes erfolgt die Eliminierung der Substanzen?
- Ist durch den Einsatz von Humanalbumin eine Beeinflussung der Adsorptions- und Transportvorgänge an den Einzelkomponenten (Dialysatormembranen, Kohlefilter und Anionenaustauscher) für die betrachteten Substanzen über die Versuchsdauer zu verzeichnen?

2 Material und Methoden

2.1 Versuchsplanung

Es wurde der Einfluss verschiedener Flussraten im Dialysatkreislauf sowie die Auswirkungen der Anwendung eines Bikarbonat- bzw. eines Albumindialysates auf die Elimination wasserlöslicher und eiweißgebundener Substanzen untersucht. Dazu wurde das MARS- Verfahren als extrakorporales Leberunterstützungsverfahren in einem in- vitro- Aufbau herangezogen. Um der Nachbildung von Stoffen im Organismus und der Anreicherung von endogenen Toxinen im Leberversagen gerecht zu werden, erfolgte eine kontinuierliche Zuführung wasserlöslicher und eiweißgebundener Substanzen in den Patientenkreislauf aus einem zweiten Kompartiment. Der Aufbau bestand aus dem einen Liter fassenden, mit Testsubstanzen angereicherten Patientenkreislauf, dem MARS- sowie dem Dialysatkreislauf. Der Patientenkreislauf wurde mit folgenden Modelltoxinen in definierten Ausgangskonzentrationen versehen: Ammoniak, Kreatinin und Harnstoff als wasserlösliche Substanzen sowie Bilirubin, Bromsulfophthalein und Gallensäure als eiweißgebundene Substanzen. Zusätzlich wurden dem Patientenkreislauf über einen Infusomaten selbige Markersubstanzen kontinuierlich zugeführt. Die Menge der nachdosierten Toxine entsprach der natürlichen endogenen Neubildungsrate und betrug für Ammoniak 121,5 mg/h, Kreatinin 225 mg/h, Harnstoff 7221,6 mg/h, Gallensäure 45 mg/h, Bilirubin 4,5 mg/h und Bromsulfophthalein 225 mg/h ^{37, 41, 158, 160}. Zur Realisierung wurden sieben Versuchsreihen mit jeweils drei Einzelexperimenten geplant. In der Versuchsreihe 1 wurde ein mit Hämofiltrationslösung befüllter MARS- Kreislauf an einen Dialysatkreislauf angeschlossen, welcher mit Flussraten der kontinuierlichen Dialyse, d.h. 50 ml/min in der ersten Versuchsstunde und 100 ml/min in der zweiten Versuchsstunde, betrieben wurde (Standardversuchsreihe). Als Modifikation wurden in der Versuchsreihe 2 Flussgeschwindigkeiten der intermittierenden Dialyse zum Einsatz gebracht (150 ml/min in der ersten Stunde, 200 ml/min in der Zweiten und 250 ml/min in der dritten Stunde). Als Vergleichsgrundlage für die oben beschriebene Anordnung wurde in der Versuchsreihe 3 sowie in der Versuchsreihe 4 die Dialyse mit einem albuminbefüllten MARS- Kreislauf vollzogen (Albuminversuchsreihe). Die Flussraten des Dialysatkreislaufes sowie deren Steigerung verhielten sich analog zu denen der Versuchsreihen eins und zwei.

Versuchsreihe		1.1,1.2,1.3	2.1,2.2,2.3	3.1,3.2,3.3	4.1,4.2,4.2
Versuchsdauer	Stunden [h]	2	3	2	3
Patientenkreislauf	Version Patient*	1	1	1	1
	Version Infusomat*	1	1	1	1
	Flussrate [ml/min]	250	250	250	250
MARS-Kreislauf	Version	Bikarbonat	Bikarbonat	Albumin	Albumin
	Flussrate [ml/min]	250	250	250	250
Dialysatkreislauf	Flussrate 1. Stunde [ml/min]	50	150	50	150
	Flussrate 2. Stunde [ml/min]	100	200	100	200
	Flussrate 3. Stunde [ml/min]	x	250	x	250
Probenentnahmezeiten der Versuchsreihe 1, 2, 3 und 4 zum Zeitpunkt [min]:					
0, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180					

Tabelle 1: Übersicht der ersten Versuchsanordnung mit den Versuchsreihen 1 und 2 (Standardversuchsreihe) sowie 3 und 4 (Albuminversuchsreihe). *: siehe Abschnitt 2.2

In einer zweiten Versuchsanordnung (Versuchsreihen 5, 6 und 7) erfolgte die Dialyse des Patientenkreislaufes ohne Zwischenschaltung des MARS- Verfahrens sowie ohne kontinuierliche Zufuhr von Modelltoxinen aus einem zweiten Kompartiment (Rezirkulationsversuche). Das im Dialysatkreislauf befindliche Humanalbumin zirkulierte mit einer wechselnden Flussgeschwindigkeit von 40, 120 oder 250 ml/min. Der Patientenkreislauf wurde mit einer konstanten Flussrate von 150 ml/min betrieben.

Versuchsreihe		5.1,5.2,5.3	6.1,6.2,6.3	7.1,7.2,7.3
Versuchsdauer	Stunden [h]	2	2	2
Patientenkreislauf	Version Patient*	2	2	2
	Version Infusomat*	X	X	X
	Flussrate [ml/min]	150	150	150
MARS-Kreislauf	Version	Albumin	Albumin	Albumin
	Flussrate [ml/min]	40	120	250
Probenentnahmezeiten der Versuchsreihen 5, 6 und 7 zum Zeitpunkt [min]:				
0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105, 120				

Tabelle 2: Übersicht der zweiten Versuchsanordnung mit den Versuchsreihen 5, 6 und 7 (Rezirkulationsversuche). *: siehe Abschnitt 2.2

2.2 Herstellung der Substanzgemische

Für die Standardversuchsreihe (Versuche 1, 2, 3, 4) wurde für den Patientenkreislauf ein mit spezieller Ausgangskonzentration an Toxinen angereicherter Plasmapool hergestellt (Version Patient 1). Als Modellgifte für einen Liter dieser Lösung fanden folgende Substanzen Verwendung: Ammoniumchlorid, 53 mg (VEB Jenapharm); Kreatinin, 100 mg (Sigma); Harnstoff, 1800 mg (Sigma); Chenodesoxycholsäure, 400 mg (Sigma); Bromsulfophthalein, 200 mg (Sigma) und unkonjugiertes Bilirubin, 100 mg (Sigma). Nach dem Abwiegen erfolgte die Lösung der Substanzen in jeweils 20 ml 0,1 molarer Natronlauge. Vor der Titrierung mit Essigsäure auf einen physiologischen pH- Wert von 7,4 wurden der Lösung 90 ml Human Serum Albumin (20%ig, salzarm, Behring) zugegeben. Am Ende der Herstellung wurde dem Plasmapool nochmals 200 ml Human Serum Albumin (20%ig, salzarm, Behring) zugefügt und schlussendlich mit Aqua destillata auf die Gesamtmenge von 1000 Milliliter aufgefüllt.

Für den Patientenkreislauf der Albuminversuchsreihe (Versuche 5, 6 und 7) wurde analog dem oben beschriebenen Vorgehen ein Plasmapool hergestellt, der ebenfalls mit Ausgangskonzentrationen von Modellgiften angereichert war (Version Patient 2). Folgende Substanzen wurden für die Herstellung eines Liters verwendet: Ammoniumchlorid, 53 mg (VEB Jenapharm); Kreatinin, 100 mg (Sigma); Harnstoff, 1800 mg (Sigma); Bromosulfophtalein, 200 mg (Sigma); unkonjugiertes Bilirubin, 100 mg (Sigma) und konjugiertes Bilirubin, 100 mg (Calbiochemie).

Dem Patientenkreislauf wurde über einen Infusomaten kontinuierlich ein Substanzgemisch zugeführt, welches die endogene Produktion von Toxinen im Leberversagen widerspiegelte (Version Infusomat 1). Folgende Stoffe fanden für die Herstellung von 200 Millilitern Infusomatenlösung Verwendung: Ammoniumchlorid, 270,27 mg (VEB Jenapharm); Kreatinin, 500 mg (Sigma); Harnstoff 16,047 g (Sigma); Chenodesoxycholsäure, 100 mg (Sigma); Bromsulfophthalein, 100 mg (Sigma) und unkonjugiertes Bilirubin, 10 mg (Sigma). Die Kalkulation der Stoffmengen orientierte sich an Literaturangaben zur endogenen Neubildung im Organismus ^{37, 41, 158, 160}. Die Substanzen wurden mit insgesamt 150 ml 0,1 molarer Natronlauge in Lösung gebracht, anschließend mit 50 ml Human Serum Albumin (20%ig, salzarm, Behring) verdünnt und zuletzt mit Essigsäure auf einen physiologische pH- Wert von 7,4 titriert. Mit einer Flussrate von 90 ml/h wurde diese Lösung via Infusomat

in den Patientenkreislauf gepumpt.

In den Versuchsreihen 3 und 4 (Albuminversuchsreihe) sowie 5, 6 und 7 (Rezirkulationsversuche) wurde der MARS- bzw. Dialysatkreislauf mit jeweils 600 ml Human Serum Albumin (20%ig, salzarm, Behring) befüllt.

Für den Dialysatkreislauf der Versuchsreihen 1 bis 4 (Standardversuchsreihe) wurde Bikarbonatdialysat ($K^+ = 4,0 \text{ mmol/l}$, $Ca^{2+} = 1,75 \text{ mmol/l}$) verwendet. Zu Beginn fand handelsübliche Substitutionslösung zur Hämofiltration Anwendung, bei steigenden Flussraten erfolgte die Herstellung mittels der Dialysemaschine Fresenius 2008 E.

2.3 Versuchsaufbau

Um den Einfluss der Größe Flussgeschwindigkeit des Dialysatkreislaufes auf die Effektivität der Elimination wasserlöslicher und eiweißgebundener Substanzen im MARS- Verfahren zu untersuchen, kam ein modifiziertes in- vitro- Modell zur Anwendung. Der Versuchsaufbau der Standard- und Albuminversuchsreihe bestand aus insgesamt drei Kreisläufen:

Patienten-, MARS- und Dialysatkreislauf. Dabei kamen im Dialysatkreislauf die verschiedenen Flussraten zum Einsatz. Bei den Kreislaufversuchen wurde auf das MARS- Verfahren verzichtet.

2.3.1 Aufbau der Standard- und Albuminversuchsreihe

Die zentrale Position innerhalb der Versuchsanordnung nahm der MARS-Monitor 1 (Teraklin AG) ein. Über ein Schlauchsystem (Teraklin AG, Typ MARS Treatment Kit AS-01) zirkulierten 600 ml Human Serum Albumin (20%ig, salzarm, Behring) bzw. Bikarbonatdialysatlösung mit einer konstanten Flussrate von 250 ml/min. Zusätzlich in den Kreislauf integriert waren ein Aktivkohlefilter diaMARS AC 250 (Teraklin AG) sowie ein Anionenaustauscher diaMARS IE 250 (Teraklin AG). Zwischen dem MARS- Kreislauf und dem Patientenkreislauf wurde der Hämofilter MARS- Flux Blood 2.1 (Teraklin AG) eingebracht. Auf der Patientenkreislaufseite diente ein 1- Liter- Plasmapool als Reservoir für die Testsubstanzen, welche, durch eine Rollerpumpe (Gambro AB) angetrieben, über ein Silikonschlauchsystem (arteriell: Criflex; venös: Edwards Lifesciences) zirkulierten. Die Rollerpumpe sicherte eine konstante Flussrate von 250 ml/min. Über einen Infusomaten (Fresenius MC) wurde eine mit Modellgiften angereicherte Infusion eingeleitet. Die Zuführung erfolgte kontinuierlich mit

einer Rate von 90 ml/h in den venösen Schenkel des Patientenkreislauftes. Der Dialysatkreislauf wurde über den Dialysator Diaflux 1.8 (Teraklin AG) an die Versuchsanordnung angeschlossen. Im Single- Pass- Verfahren zirkulierte, angetrieben durch eine Rollerpumpe (Ismatec), die Bicarbonatdialysatlösung in Silikonschläuchen. Dabei wurde die Flussrate des Dialysatkreislauftes entsprechend den Anforderungen der Versuchsreihen zwischen 50, 100, 150, 200 und 250 ml/min variiert. Proben wurden aus dem Blutkreislauf jeweils vor und nach dem Hämofilter an den mit PI bzw. PO bezeichneten Stellen entnommen. Im MARS- Kreislauf existierten vier Probeentnahmestellen, M1 bis M4, jeweils vor und hinter dem Adsorber bzw. den Filterkomponenten. Der Abnahmepunkt DO befand sich im Dialysatkreislauf hinter dem Dialysatfilter.

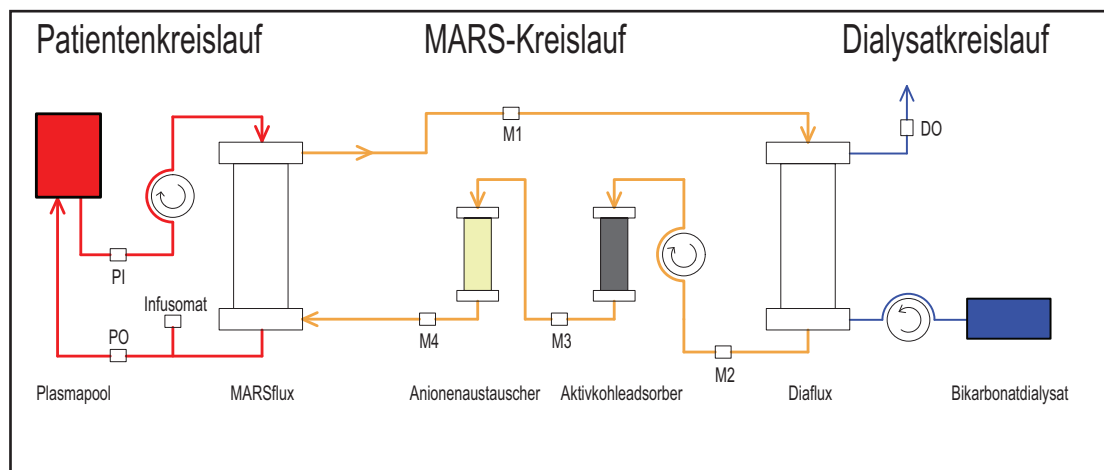


Abbildung 1: Schematischer Aufbau des Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS) in den Versuchsreihen 1 bis 4 (Standard- und Albuminversuchsreihe). Es handelte sich um ein modifiziertes in- vitro- Verfahren, bestehend aus Patienten- und Dialysatkreislauf, mit zwischengeschaltetem MARS- Kreislauf und integrierten Adsorbern. Die Probeentnahmepunkte sind mit PI, PO, M1 bis M4 sowie DO gekennzeichnet.

2.3.2 Aufbau der Rezirkulationsversuche

Für die Versuchsreihen 5, 6 und 7 ergaben sich im Unterschied zu den vorangegangenen Versuchsanordnungen folgende Modifikationen im Aufbau des in- vitro- Modells: Auf die Verwendung des MARS- Kreislauftes wurde verzichtet. An seine Stelle trat ein Dialysatkreislauf, gespeist durch ein 600 ml umfassendes Albuminreservoir (Human Serum Albumin, 20%ig, salzarm, Behring). Die Flussrate des Dialysatkreislauftes wurde entsprechend den Anforderungen der Versuchsreihen zwischen 40, 120 und 250 ml/min variiert. Dabei diente eine Rollerpumpe (Ismatec) als Antrieb. Der Aufbau des Patientenkreislauftes entsprach dem der Standardversuchsreihe, lediglich die Infusion des Modelltoxins entfiel. Als Blutfilter kam erneut der Dialysator MARS- Flux Blood 2.1 (Teraklin) zum Einsatz. Der Kreislauf erhielt seinen Antrieb über eine Rollerpumpe (Gambro AB) mit einer konstanten Flussrate von 150 ml/min. Proben wurden aus dem Patientenkreislauf jeweils vor und nach dem Hämofilter an den mit PI bzw. PO bezeichneten Stellen entnommen. Die Abnahmepunkte AI und AO befanden sich im Dialysatkreislauf.

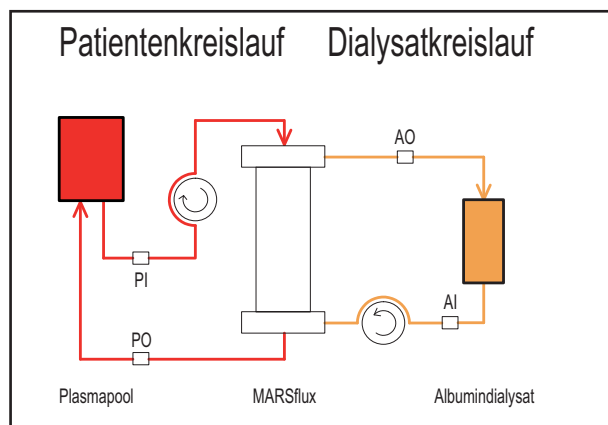


Abbildung 2: Schematischer Aufbau der Versuchsreihen 5 bis 7 (Rezirkulationsversuche). Das modifizierte in- vitro- Verfahren bestand aus Patienten- und Dialysatkreislauf. In Letzterem zirkulierte Serumalbumin. Auf die Einschaltung eines MARS- Kreislauftes und zusätzlicher Adsorber wurde verzichtet. Die Probeentnahmepunkte sind mit PI und PO sowie AI und AO gekennzeichnet.

2.4 Versuchsdurchführung

2.4.1 Durchführung der Standard- und Albuminversuchsreihe

In der Vorbereitungsphase erfolgten, durch Abklemmung voneinander getrennt, die Spülung und Befüllung der einzelnen Kreisläufe. Dazu wurde zunächst der Patientenkreislauf mit konstantem Fluss von 100 ml/min mit physiologischer Natriumchlorid- Lösung aufgefüllt. In gleicher Weise wurden der MARS- und Dialysatkreislauf unter Abklemmung des jeweils anderen Kreislaufes mit Hämofiltrationslösung (H-IF BIC 35-4 10) befüllt. Neben der Erzeugung einer weitestgehenden Luftfreiheit im System diente die Spülung der Kreisläufe der Ermittlung der Flussraten durch Ausliterung an den entsprechenden Rollerpumpen. Nach dem Spülvorgang wurde der im Abschnitt 2.2 beschriebene Plasmapool in ein entsprechendes Behältnis verbracht und über Dialysenadeln in den Patientenkreislauf eingeschaltet. Anschließend erfolgte die Anbindung des mit der Modelltoxinslösung bestückten Infusomaten an den venösen Schenkel des Patientenkreislaufes. Mit einer Flussrate von 90 ml/h wurde das Stoffgemisch zugeleitet. In den Versuchsreihen 1 und 2 blieb die Bikarbonatdialysatflüssigkeit als zirkulierendes Medium im MARS- Kreislauf erhalten (Standardversuchsreihe), wohingegen sie in den Versuchsreihen 3 und 4 durch 600ml Human Serum Albumin (20%ig, salzarm, Behring) ersetzt wurde (Albuminversuchsreihe). Anschließend wurde der Dialysatkreislauf mit der Bikarbonatflüssigkeit verbunden, welche sich nach Produktion durch die Dialysemaschine (Fresenius 2008 E) in einem Behältnis befand. Vor Versuchsbeginn erfolgte eine Kontrolle der Rollerpumpen bezüglich der Einstellung konstanter Flussraten, bevor alle Kreisläufe durch Öffnung der Klemmen über die Membranen miteinander in Verbindung standen. Den Versuchsbeginn markierte die zuletzt erfolgte Inbetriebnahme des Patientenkreislaufes. Die erste Probenentnahme (Zeitpunkt 0 Minuten) erfolgte nach einer Vorzirkulationsphase von 10 Minuten und stellte den eigentlichen Startpunkt des Versuches dar. Weitere Probenentnahmen erfolgten für die Versuchsreihe 1 und 3 nach 10, 20, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten. In den Versuchseihen 2 und 4 kamen zwei weitere Abnahmezeiten nach 150 und 180 Minuten dazu.

2.4.2 Durchführung der Rezirkulationsversuche

In der Vorbereitungsphase erfolgten getrennt voneinander die Spülung und Befüllung der beiden Kreisläufe. Dazu wurde zunächst unter Abklemmen des Albumindialysatkreislaufer der Patientenkreislauf mit physiologischer Natriumchlorid- Lösung aufgefüllt. In gleicher Weise wurde bei abgeklemmtem Patientenkreislauf der Albumindialysatkreislaufer mit 600 ml Human Serum Albumin (20%ig, salzarm, Behring) befüllt. Auch hier diente der Füllvorgang der Ausliterung einer konstanten Flussrate von 150 ml/min im Patientenkreislauf. Danach erfolgte das Anklemmen des Behältnisses mit dem Patientenpool. Nach Inbetriebnahme der Rollerpumpe konnte nach einer Zirkulationsphase von 10 Minuten die erste Probenentnahme zum Zeitpunkt 0 Minuten stattfinden. Weitere Probenentnahmen schlossen sich nach 10, 20, 30, 40, 50, 60, 75, 90, 105 und 120 Minuten an.

2.5 Biochemische Analysen

Die Proben wurden nach Entnahme bei - 80 Grad Celsius zunächst aufbewahrt, um danach die verwendeten Modellgifte photometrisch zu bestimmen.

Bei der Nachweismethode des Ammoniaks nutzte man dessen enzymatische Reaktion mit alpha- Ketoglutarat und NADPH unter GLDH- Katalyse zu L- Glutamat + NADP⁺ ⁶⁶. Harnstoff wurde mit Hilfe der vollenzymatischen UV- Methode gemessen. Dabei erfolgte die Spaltung des Harnstoffes durch das Enzym Urease in Ammoniumionen (NH⁴⁺) und Bikarbonationen (HCO³⁻). Anschließend reagierten die Ammoniumionen mit alpha- Ketoglutarat und NADH, katalysiert durch die Glutamatdehydrogenase, zu L-Glutamat und NAD⁺. Die Abnahme der NADH- Konzentration wurde zur Harnstoffbestimmung herangezogen ¹⁶¹. Unter zur Hilfenahme der Jaffé- Methode wurde Kreatinin bestimmt. Dabei bildete Kreatinin in alkalischer Lösung unter Zugabe von Pikrinsäure einen gelb- orange gefärbten Komplex, dessen Farbintensität direkt proportional der Kreatininkonzentration photometrisch gemessen wurde ⁹. Die Gallensäurebestimmung stützte sich auf das Verfahren von Mashige ⁹⁷. Bei der enzymatischen Reaktion von Gallensäure zu 3- Oxogallensäure durch das Enzym 3- alpha- Hydroxysteroid- Dehydrogenase wurde NAD zu NADH reduziert. Anschließend wurde NADH zu NAD oxidiert, mit gleichzeitiger Reduktion von Nitroblau- Tetrazoliumsalz zu Formazan. Die Intensität der erzeugten Farbe war direkt proportional zu der Gallensäurekonzentration der

Probe und wies eine maximale Absorption bei 530 nm auf. Die Bestimmung von Bromsulphophthalein erfolgte nach der Methode von Seligson¹⁴¹. Gesamt- und direktes Bilirubin wurden nach der Jendrassik- Gróf- Methode bestimmt¹⁵⁹. Die Farbintensität des Reaktionsproduktes war der Konzentration des direkten Bilirubins proportional, welches bei 546 nm photometrisch gemessen werden konnte. Die Bestimmung des Gesamtbilirubins erforderte die Zugabe von Koffein und wurde bei einer Wellenlänge von 578 nm gemessen. Albumin wurde nach der Endpunktmethode nach Doumas photometrisch bestimmt. Bei einem pH-Wert von 4,2 ging Albumin eine Bindung mit dem Farbstoff Bromocresolgrün unter Bildung eines blaugrünen Farbkomplexes ein. Dessen Farbintensität war direkt proportional der Albuminkonzentration⁴⁵.

2.6 Datenbearbeitung und Statistik

Die elektronische Datenverarbeitung erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel für Windows XP. Die statistische Auswertung wurde mit Sigma Plot 8.0 durchgeführt. Um eine Vergleichbarkeit der Daten zu erreichen, wurden für alle Konzentrationen der Substanzen eines jeden Messpunktes die prozentualen Werte, bezogen auf den Ausgangswert ($t = 0$ min), ermittelt.

Für die statistische Auswertung wurden die gebräuchlichen Methoden zur Berechnung von Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) benutzt.

Zur Signifikanztestung fand unter der Annahme normal verteilter Grundgesamtheiten der t-Test für unverbundene (unabhängige) Daten Anwendung. Unterschiede bei einem p- Wert von 0,05 werden als signifikant, Unterschiede bei einem p- Wert $< 0,001$ werden als hoch signifikant angesehen.

Ultrafiltrationskorrektur:

Bei der Ultrafiltration wurden nach dem Prinzip des Größenausschlusses alle gelösten und ungelösten Inhaltsstoffe durch die Filtermembran vom Lösungsmittel abgetrennt. Treibende Kraft in diesem Trennverfahren waren der Differenzdruck bzw. der hydrostatische Gradient zwischen Zulauf und Ablauf der Membran des Dialysators. Als Gegenspieler fungierte der onkotische Druck. Überstieg die Druckdifferenz über der Membran den onkotischen Druck, kam es zum Nettoflüssigkeitsausstrom aus dem Patientenkreislauf. Da die Membranen der verwendeten Dialysatoren nahezu undurchlässig für Albumin

waren, musste der Einfluss von Veränderungen der Albuminkonzentration durch Verschiebungen freier Flüssigkeit im System berücksichtigt werden. Um die Konzentrationsverläufe von überwiegend albumingebundenen Substanzen auszugleichen, wurden die an den jeweiligen Messpunkten ermittelten Konzentrationen (C_{PI} , C_{PO} , C_{M1} , C_{M2} , C_{M3} , C_{M4} , C_{DO} , C_{AI} , C_{AO}) anhand der folgenden Formel an die Messwerte der Albuminkonzentrationen angepasst. Dabei entsprach der zum Zeitpunkt 0 Minuten gemessene Konzentrationswert 100 Prozent.

$$C_{\text{Substanz adaptiert}} = \frac{C_{\text{Albumin Mittel}} \times C_{\text{Substanz gemessen}}}{C_{\text{Albumin gemessen}}}$$

Clearanceberechnung:

Die Clearance eines Stoffes entspricht derjenigen Menge des Durchflusses durch den Dialysator, der von diesem Stoff vollständig befreit wurde. Ihre Einheit ist ml/min⁵³. Für die Clearanceberechnung wurden die Konzentrationen der Testsubstanzen im System zu 10 bzw. 11 Probeentnahmezeitpunkten der Experimente untersucht und in sieben Versuchsreihen mit jeweils drei Einzelexperimenten gegenübergestellt und anhand der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Clearance [ml/min]} = \frac{\text{Blutfluss [ml/min]} \times (\text{Eingangskonzentration} - \text{Ausgangskonzentration})}{\text{Eingangskonzentration}}$$

3 Ergebnisse

3.1 Gegenüberstellung von Standard- und Albuminversuchsreihe

In der Zusammenfassung der Daten aus vier Versuchsreihen (Standard- und Albuminversuchsreihe) mit jeweils drei Einzelexperimenten ergaben sich unter Anwendung verschiedener Flussraten der kontinuierlichen (50 und 100 ml/min) und intermittierenden Dialyseverfahren (150, 200 und 250 ml/min) folgende Veränderungen der Clearancewerte der Modelltoxine:

3.1.1 Ammoniak in der Standard- und Albuminversuchsreihe

3.1.1.1 Vergleich der Ammoniakclearance über dem MARSflux (PIPO)

- Die Ammoniakclearance über dem MARSflux nahm unter Standardbedingungen im Mittel von 63,9 ml/min bei 50 ml/min Dialysatfluss auf 98,3 ml/min bei 100 ml/min Dialysatfluss zu. Diese Steigerung war als signifikant einzustufen. Für höhere Flussraten ergaben sich Clearancewerte von 126,3 ml/min bei 150 ml/min Dialysatfluss und 156,5 ml/min nach Steigerung auf 250 ml/min. Hierbei konnten die Änderungen der Clearances für die Flusststeigerung von 150 ml/min auf 250 ml/min als signifikant bezeichnet werden (Tabelle 3, Darstellung in Diagramm 1).
- Die Albuminversuchsreihe begann mit 42,2 ml/min Ammoniakclearance bei 50 ml/min Dialysatfluss und führte über 64,9 ml/min (100 ml/min Dialysatfluss) auf 154,3 ml/min nach Beendigung der zwei Versuchsanordnungen bei 250 ml/min Dialysatfluss. Lediglich im Bereich niedriger Flussraten des Dialysatkreislaufes trat eine signifikante Veränderung der Ammoniakclearance auf (Tabelle 4, Darstellung in Diagramm 1).
- Es fand sich zwischen den beiden Versuchsmodellen nur ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Ammoniakclearance. Dieser trat bei der Dialysatflussrate von 100 ml/min auf (Tabelle 5, Darstellung in Diagramm 1).

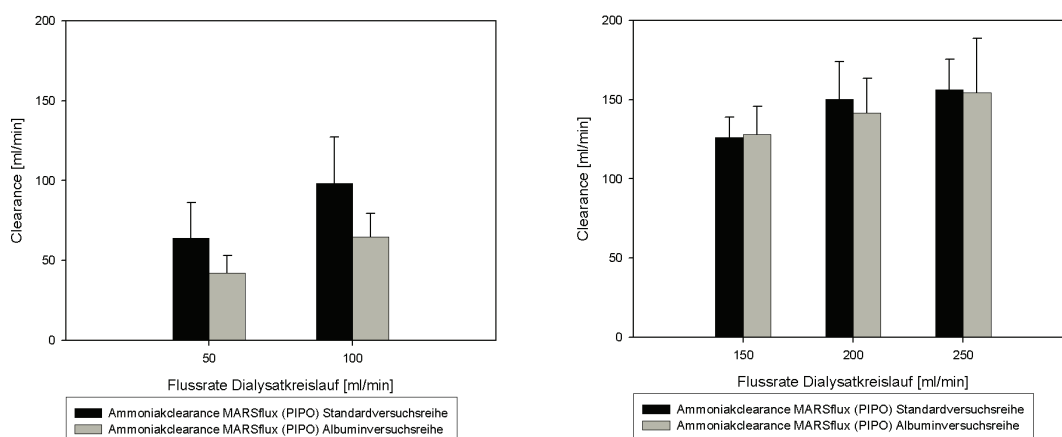


Diagramm 1: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für Ammoniak über dem MARSflux (PIPO) in Bezug auf die Anwendung von wechselnden Flussraten im Dialysatkreislauf. *Links:* kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts:* intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Bikarbonat (Standardversuchsreihe) und Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS- Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A1 a).

Flussrate [ml/min]	50	100
Mittelwert	63,9	98,3
Standardabweichung	22,4	28,8
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,05	

Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	126,3	150,3	156,5
Standardabweichung	12,5	23,5	19,1
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.	n.s.	p<0,01

Tabelle 3: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Ammoniak über dem MARSflux (PIPO) in der Standardversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [*links*] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [*rechts*] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 1). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A1 a und A1 b).

Flussrate [ml/min]	50	100
Mittelwert	42,2	64,9
Standardabweichung	11,1	14,4
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,05	

Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	127,9	141,7	154,3
Standardabweichung	17,9	21,7	34,5
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 4: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Ammoniak über dem

MARSflux (PIPO) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [*links*] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250ml/min) [*rechts*] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 1). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A1 a und A1 c).

Standardversuchsreihe					
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Mittelwert	63,9	98,3	126,3	150,3	156,5
Standardabweichung	22,4	28,8	12,5	23,5	19,1
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	↑ n.s. ↓	↑ p<0,05 ↓	↑ n.s. ↓	↑ n.s. ↓	↑ n.s. ↓
Standardabweichung	11,1	14,4	17,9	21,7	34,5
Mittelwert	42,2	64,9	127,9	141,7	154,3
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Albuminversuchsreihe					

Tabelle 5: Signifikanzberechnung der Clearancewerte des Ammoniak über dem MARSflux (PIPO) zwischen der Standard- und Albuminversuchsreihe (Mittelwerte aus 12 Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 1). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A1 a und A1 d).

3.1.1.2 Vergleich der Ammoniakclearance über dem Diaflux (M1M2)

- Die Clearances über dem Diaflux der Standardversuchsreihe nahmen in der ersten Versuchsanordnung (Flussrate im Dialysatkreislauf 50 und 100 ml/min) im Mittel von 58,7 ml/min auf 102,9 ml/min zu. Im Zuge der Steigerung der Flussrate von 150 auf 250 ml/min stieg die Clearance von 139,5 auf 175,8 ml/min an. Drei von vier Clearancedifferenzen zwischen den Flussratensteigerungen waren signifikant (Tabelle 6, Darstellung in Diagramm 2).
- Die Clearances über dem Diaflux der Albuminversuchsreihe nahmen im Mittel von 29,7 auf 66,3 ml/min (Flussrate im Dialysatkreislauf 50 und 100 ml/min) zu. Nach Beendigung der zweiten Versuchsanordnung, bei einer Dialysatflussrate von 250 ml/min, erreichte die Clearance einen Wert von 188,4 ml/min. Ausgangspunkt waren 134,4 ml/min Ammoniakclearance bei 150 ml/min Flussrate. Zwischen 50 und 100 ml/min sowie zwischen 150 und 250 ml/min zeigten sich dabei signifikante Änderungen der Ammoniakclearance (Tabelle 7, Darstellung in Diagramm 2).

- Über dem Diaflux kam es während der gesamten Versuchsdauer sowohl unter Verwendung von Bikarbonat als auch bei Einsatz von Albumin im MARS- Kreislauf zu einer stetigen Steigerung der Clearances für Ammoniak. Im Vergleich der zwei Versuchsreihen (Standard- und Albuminversuchsreihe) war hierbei ein signifikanter Unterschied der Clearances nur im Bereich niedriger Dialysatflussraten (50 und 100 ml/min) nachweisbar (Tabelle 8, Darstellung in Diagramm 2).

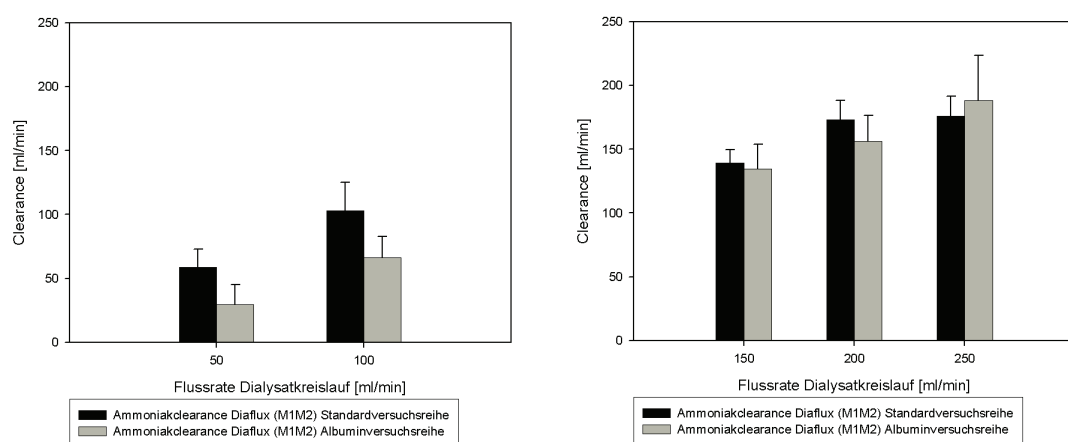


Diagramm 2: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für Ammoniak über dem Diaflux (M1M2) in Bezug auf die Anwendung von wechselnden Flussraten im Dialysatkreislauf. *Links:* kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts:* intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Bikarbonat (Standardversuchsreihe) und Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS- Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A2 a).

Flussrate [ml/min]	50	100
Mittelwert	58,7	102,9
Standardabweichung	14,3	22,2
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,005	

Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	139,5	173,0	175,8
Standardabweichung	10,4	15,4	15,6
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,005	n.s.	p<0,001

Tabelle 6: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Ammoniak über dem Diaflux (M1M2) in der Standardversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [*links*] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min)

[rechts] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 2). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A2 a und A2 b).

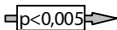
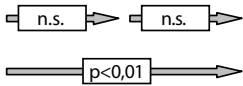
Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	29,7	66,3	Mittelwert	134,4	156,2	188,4
Standardabweichung	15,3	16,7	Standardabweichung	19,6	20,4	35,0
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)			Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)			

Tabelle 7: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Ammoniak über dem Diaflux (M1M2) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [links] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [rechts] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 2). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A2 a und A2 c).

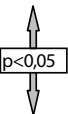
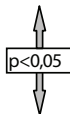
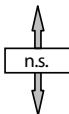
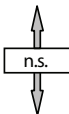
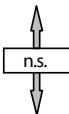
Standardversuchsreihe					
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Mittelwert	58,7	102,9	139,5	173,0	175,8
Standardabweichung	14,3	22,2	10,4	15,4	15,6
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)					
Standardabweichung	15,3	16,7	19,6	20,4	35,0
Mittelwert	29,7	66,3	134,4	156,2	188,4
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Albuminversuchsreihe					

Tabelle 8: Signifikanzberechnung der Clearancewerte des Ammoniak über dem Diaflux (M1M2) zwischen der Standard- und Albuminversuchsreihe (Mittelwerte aus 12 Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 2). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A2 a und A2 d).

3.1.2 Harnstoff in der Standard- und Albuminversuchsreihe

3.1.2.1 Vergleich der Harnstoffclearance über dem MARSflux (PIPO)

- Für Harnstoff zeigte sich in der Standardversuchsreihe mit zunehmender Flussrate im Dialysatkreislauf eine kontinuierliche Steigerung der Clearance. Die einzelnen Zuwächse der Clearances blieben allerdings gering und erreichten so im unmittelbaren Vergleich kein statistisch signifikantes Niveau (Tabelle 9, Darstellung in Diagramm 3).
- Die Clearances über dem MARSflux verhielten sich unter Verwendung von Albumin analog zu den der Standardversuchsreihe mit einem signifikanten Unterschied der Clearancewerte, welcher im Vergleich zwischen 150 und 250 ml/min Dialysatfluss bestimmt werden konnte (Tabelle 10, Darstellung in Diagramm 3).
- Die Clearances für Harnstoff über dem MARSflux unterschieden sich in der Gegenüberstellung von Bikarbonat- und Albumindialyse nicht signifikant voneinander (Tabelle 11, Darstellung in Diagramm 3).

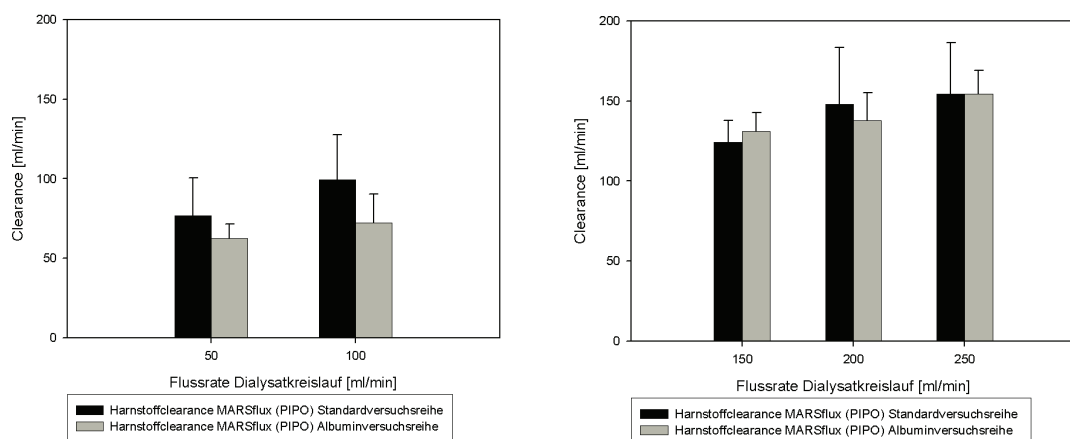


Diagramm 3: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für Harnstoff über dem MARSflux (PIPO) in Bezug auf die Anwendung von wechselnden Flussraten im Dialysatkreislauf. *Links:* kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts:* intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Bikarbonat (Standardversuchsreihe) und Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS- Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A3 a).

Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	76,9	99,5	Mittelwert	124,3	148,1	154,3
Standardabweichung	23,8	28,3	Standardabweichung	13,6	35,4	32,0
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.		Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.		

Tabelle 9: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Harnstoff über dem MARSflux (PIPO) in der Standardversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [links] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [rechts] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 3). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A3 a und A3 b).

Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	62,6	72,1	Mittelwert	131,0	137,7	154,6
Standardabweichung	8,8	18,2	Standardabweichung	11,5	17,6	14,4
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.		Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,05		

Tabelle 10: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Harnstoff über dem MARSflux (PIPO) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [links] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [rechts] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 3). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A3 a und A3 c).

Standardversuchsreihe					
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Mittelwert	76,9	99,5	124,3	148,1	154,3
Standardabweichung	23,8	28,3	13,6	35,4	32,0
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Standardabweichung	8,8	18,2	11,5	17,6	14,4
Mittelwert	62,6	72,1	131,0	137,7	154,6
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Albuminversuchsreihe					

Tabelle 11: Signifikanzberechnung der Clearancewerte des Harnstoff über dem MARSflux (PIPO) zwischen der Standard- und Albuminversuchsreihe (Mittelwerte aus 12 Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 3). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A3 a und A3 d).

3.1.2.2 Vergleich der Harnstoffclearance über dem Diaflux (M1M2)

- Die Harnstoffclearance über dem Diaflux nahm, unter Bikarbonatdialyse der Standardversuchsreihe, im Mittel von 54,8 ml/min bei einer Dialysatflussrate von 50 ml/min, über 121,8 ml/min bei 150 ml/min Dialysatfluss, auf 158,5 ml/min nach Beendigung des Versuches zu. Die Mehrheit der Clearancedifferenzen, die sich durch die Steigerungen der Flussraten ergaben, waren signifikant (Tabelle 12, Darstellung in Diagramm 4).
- Im Albuminversuch zeigte sich mit zunehmender Flussrate ein signifikanter Anstieg der Clearance von 42,8 ml/min (50 ml/min Dialysatfluss), über 133,9 ml/min (150 ml/min Dialysatfluss), auf 181,8 ml/min (250 ml/min Flussrate). Alle zwischen den einzelnen Erhöhungen der Flussrate ermittelten Clearances unterschieden sich signifikant von dem vorangegangenen Wert. Dabei lagen die Clearancewerte, die unter Einsatz von Flussgeschwindigkeiten der intermittierenden Dialyse erreicht wurden, durchweg über den Werten, die unter Anwendung von Bikarbonat bei gleichem Dialysatfluss bestimmt werden konnten (Tabelle 13, Darstellung in Diagramm 4).
- Über dem Diaflux (M1M2) kam es während der gesamten Versuchsdauer sowohl unter Verwendung von Bikarbonat als auch bei Einsatz von Albumin im MARS- Kreislauf zu einer stetigen Steigerung der Harnstoffclearance. Im Vergleich der zwei Versuchsreihen (Standard- und Albuminversuchsreihe) war ein signifikanter Unterschied der Clearances im Bereich hoher Dialysatflussraten (200 und 250 ml/min) nachweisbar (Tabelle 14, Darstellung in Diagramm 4).

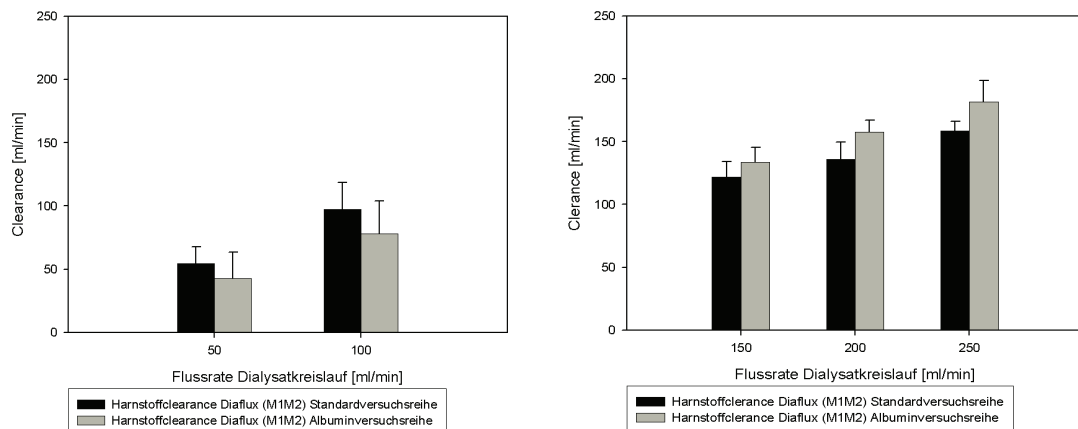


Diagramm 4: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für Harnstoff über dem Diaflux (M1M2) in Bezug auf die Anwendung von wechselnden Flussraten im Dialysatkreislauf. *Links:* kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts:* intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Bikarbonat (Standardversuchsreihe) und Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS- Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A4 a).

Flussrate [ml/min]	50	100
Mittelwert	54,8	97,6
Standardabweichung	13,1	21,1
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,005	

Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	121,8	135,8	158,5
Standardabweichung	12,4	14,0	7,6
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s. p<0,01 p<0,001		

Tabelle 12: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Harnstoff über dem Diaflux (M1M2) in der Standardversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [*links*] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [*rechts*] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 4). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A4 a und A4 b).

Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	42,8	78,3	Mittelwert	133,9	157,8	181,8
Standardabweichung	20,9	25,7	Standardabweichung	11,8	9,5	16,7
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,05		Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,005 p<0,05		
				p<0,001		

Tabelle 13: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Harnstoff über dem Diaflux (M1M2) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [links] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [rechts] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 4). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A4 a und A4 c).

Standardversuchsreihe					
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Mittelwert	54,8	97,6	121,8	135,8	158,5
Standardabweichung	13,1	21,1	12,4	14,0	7,6
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.	n.s.	n.s.	p<0,01	p<0,05
Standardabweichung	20,9	25,7	11,8	9,5	16,7
Mittelwert	42,8	78,3	133,9	157,8	181,8
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Albuminversuchsreihe					

Tabelle 14: Signifikanzberechnung der Clearancewerte des Harnstoff über dem Diaflux (M1M2) zwischen der Standard- und Albuminversuchsreihe (Mittelwerte aus 12 Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 4). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A4 a und A4 d).

3.1.3 Kreatinin in der Standard- und Albuminversuchsreihe

3.1.3.1 Vergleich der Kreatininclearance über dem MARSflux (PIPO)

- Im Standardmodell mit Bikarbonat befülltem Dialysatkreislauf verliefen die Werte der Kreatininclearance annähernd konstant (163,9 ml/min bei 50 und 163,5 ml/min bei 100 ml/min Dialysatfluss) und fielen bei Steigerung auf höhere Flussraten nur unwesentlich von 178,1 auf 174,4 ml/min (Dialysatflussrate 150 bzw. 250 ml/min) ab. Aufgrund dieser geringen Abweichungen war keine Signifikanz zwischen den einzelnen Clearances gegeben (Tabelle 15, Darstellung in Diagramm 5).

- Unter Verwendung von Albumin kam es im Bereich niedriger Flussraten des Dialysatkreislaufes zu einer minimalen Steigerung der Kreatininclearance, ausgehend von 112,4 ml/min (50 ml/min Flussrate) auf 117,3 ml/min (100 ml/min Flussrate). Nach Erhöhung der Flussrate im zweiten Versuchsabschnitt pegelten sich die Clearances im Bereich von 144,0 ml/min (bei 150 und 200 ml/min Flussrate) bis 148,7 ml/min (bei 250 ml/min Dialysatfluss) ein. Analog zum Standardmodell war keine Signifikanz zwischen den Einzelwerten der Kreatininclearance gegeben (Tabelle 16, Darstellung in Diagramm 5).
- In der Gegenüberstellung der Versuchsmodelle waren alle zwischen den einzelnen Steigerungsstufen der Flussraten auftretenden Clearancedifferenzen signifikant (Tabelle 17, Darstellung in Diagramm 5).

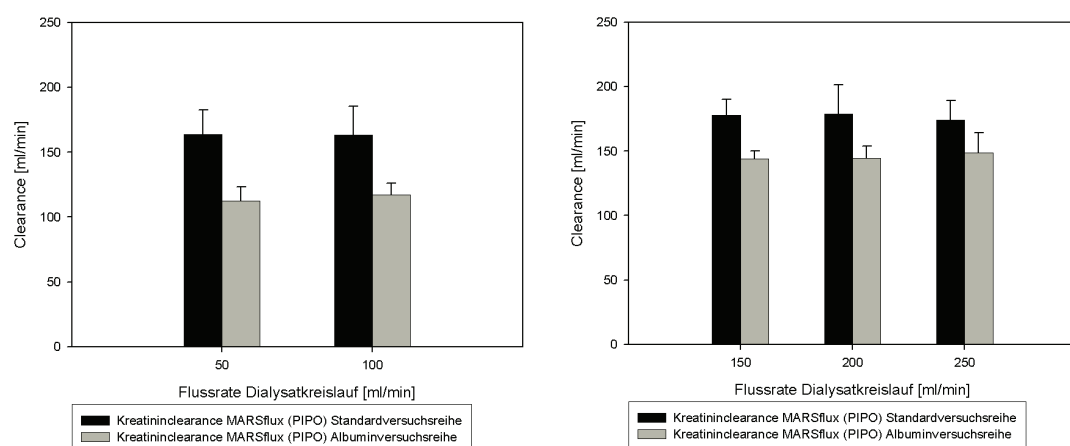


Diagramm 5: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für Kreatinin über dem MARSflux(PIPO) in Bezug auf die Anwendung von wechselnden Flussraten im Dialysatkreislauf. *Links:* kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts:* intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Bikarbonat (Standardversuchsreihe) und Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS- Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A5 a).

Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	163,9	163,5	Mittelwert	178,1	179,0	174,4
Standardabweichung	18,8	22,1	Standardabweichung	11,9	22,6	14,8
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.		Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.		

Tabelle 15: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Kreatinin über dem MARSflux (PIPO) in der Standardversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [links] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [rechts] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 5). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A5 a und A5 b).

Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	112,4	117,3	Mittelwert	144,2	144,4	148,7
Standardabweichung	10,9	8,7	Standardabweichung	6,1	9,6	15,6
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.		Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.		

Tabelle 16: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Kreatinin über dem MARSflux (PIPO) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [links] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [rechts] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 5). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A5 a und A5 c).

Standardversuchsreihe					
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Mittelwert	163,9	163,5	178,1	179,0	174,4
Standardabweichung	18,8	22,1	11,9	22,6	14,8
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,01	p<0,05
Standardabweichung	10,9	8,7	6,1	9,6	15,6
Mittelwert	112,4	117,3	144,2	144,4	148,7
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Albuminversuchsreihe					

Tabelle 17: Signifikanzberechnung der Clearancewerte des Kreatinins über dem MARSflux (PIPO) zwischen der Standard- und Albuminversuchsreihe (Mittelwerte aus 12 Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 5). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A5 a und A5 d).

3.1.3.2 Vergleich der Kreatininclearance über dem Diaflux (M1M2)

- Unter Einsatz niedriger Flussraten der kontinuierlichen Dialyseverfahren der Akutmedizin konnten Kreatininclearances von 48,8 ml/min (50 ml/min Dialysatfluss) und 89,8 ml/min (100 ml/min Dialysatfluss) ermittelt werden. Im Bereich höherer Flussraten der intermittierenden Dialyseverfahren ging mit jeder Steigerung der Flussgeschwindigkeit eine Erhöhung der Kreatininclearance einher. Die Differenzen der Kreatininclearances über dem Diaflux der Standardversuchsreihe waren zwischen allen Flussratensteigerungsstufen signifikant ausgeprägt. Lediglich zwischen 200 und 250 ml/min Dialysatfluss kam es zu keiner signifikanten Steigerung der Clearance (Tabelle 18, Darstellung in Diagramm 6).
- Die Kreatininclearance über dem Diaflux der Albuminversuchsreihe nahm im Mittel von 38,9 ml/min auf 66,9 ml/min (erster Abschnitt mit Steigerung von 50 auf 100 ml/min Dialysatfluss), über 108,6 ml/min bei 150 ml/min Dialysatfluss auf 140,9 ml/min, nach Beendigung des Versuches mit einer Dialysatflussrate von 250 ml/min zu. Die Unterschiede der gemessenen Clearances erreichten dabei zwischen jeder einzelnen Steigerungsstufe des Dialysatflusses ein signifikantes Niveau (Tabelle 19, Darstellung in Diagramm 6).
- Über dem Diaflux (M1M2) kam es während der gesamten Versuchsdauer sowohl unter Verwendung von Bikarbonat als auch beim Einsatz von Albumin im MARS-Kreislauf zu einer Steigerung der Clearanceraten für Kreatinin. Im Vergleich der zwei erfassten Versuchsreihen (Standard- und Albuminversuchsreihe) war jedoch ein signifikanter Unterschied der Kreatininclearance nur bei 100 und 200 ml/min Dialysatfluss nachweisbar (Tabelle 20, Darstellung in Diagramm 6).

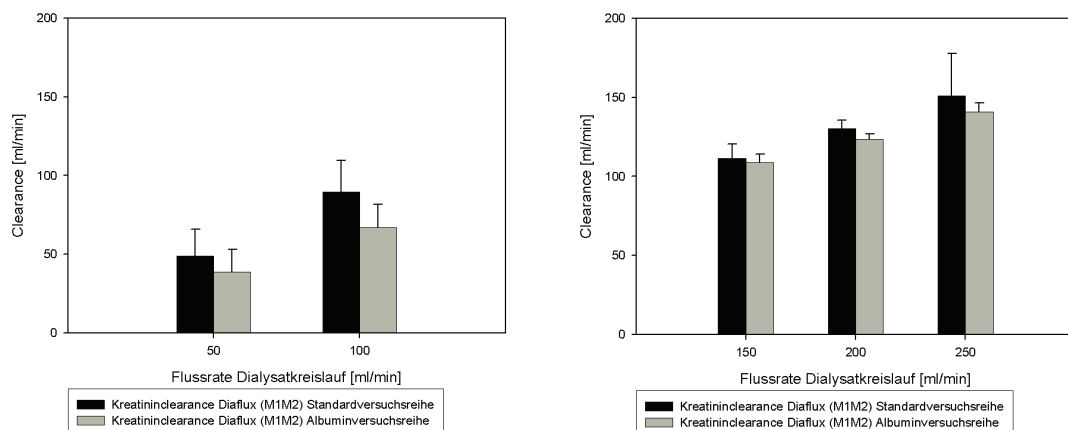


Diagramm 6: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für Kreatinin über dem Diaflux (M1M2) in Bezug auf die Anwendung wechselnder Dialysatflussraten. *Links:* kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts:* intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Bikarbonat (Standardversuchsreihe) und Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS- Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A6 a).

Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	48,8	89,8	Mittelwert	111,4	130,1	150,8
Standardabweichung	17,2	19,9	Standardabweichung	9,1	5,4	26,9
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,005		Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,005	n.s.	p<0,01

Tabelle 18: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Kreatinin über dem Diaflux (M1M2) in der Standardversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [*links*] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [*rechts*] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 6). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A6 a und A6 b).

Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	38,9	66,9	Mittelwert	108,6	123,6	140,9
Standardabweichung	14,3	14,7	Standardabweichung	5,5	3,3	5,7
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,01		Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Tabelle 19: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Kreatinin über dem Diaflux

(M1M2) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [*links*] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [*rechts*] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 6). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A6 a und A6 c).

Standardversuchsreihe					
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Mittelwert	48,8	89,8	111,4	130,1	150,8
Standardabweichung	17,2	19,9	9,1	5,4	26,9
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	↑ n.s. ↓	↑ p<0,05 ↓	↑ n.s. ↓	↑ p<0,05 ↓	↑ n.s. ↓
Standardabweichung	14,3	14,7	5,5	3,3	5,7
Mittelwert	38,9	66,9	108,6	123,6	140,9
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Albuminversuchsreihe					

Tabelle 20: Signifikanzberechnung der Clearancewerte des Kreatinins über dem Diaflux (M1M2) zwischen der Standard- und Albuminversuchsreihe (Mittelwerte aus 12 Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 6). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A6 a und A6 d).

3.1.3.3 Vergleich der Kreatininclearance über dem Aktivkohleadsorber (M2M3)

- In der Standardversuchsreihe kam es mit steigender Dialysatflussrate zu einer Abnahme der Kreatininclearance über dem Aktivkohleadsorber. Dabei war vor allem im Bereich niedriger Flussraten die Minderung von hochsignifikantem Niveau ($p < 0,001$ zwischen 50 und 100 ml/min Dialysatfluss). Unter höheren Flussschwindigkeiten waren die Veränderungen der Clearances generell weniger signifikant ausgebildet. Eine Ausnahme bildete der Vergleich zwischen 150 und 250 ml/min Dialysatfluss mit $p < 0,05$ (Tabelle 21, Darstellung in Diagramm 7).
- Ebenso, lediglich von einem niedrigeren Wert ausgehend, verhielt sich die Kreatininclearance unter Verwendung von Albumin im MARS- Kreislauf. Diese sank von im Mittel 82,9 ml/min unter den gegebenen Flussraten über 67,9 ml/min auf 41,0 ml/min nach Ende der Versuchsreihe bei 250 ml/min Dialysatfluss (Tabelle 22, Darstellung in Diagramm 7).
- Im Vergleich der zwei Versuchsreihen ergab der t- Test für unabhängige Stichproben hochsignifikante Unterschiede zwischen den ermittelten

Clearances für Kreatinin über dem Aktivkohleabsorber unter dem Einsatz von Bikarbonat oder Albumin als Dialysatmedium (Tabelle 23, Darstellung in Diagramm 7).

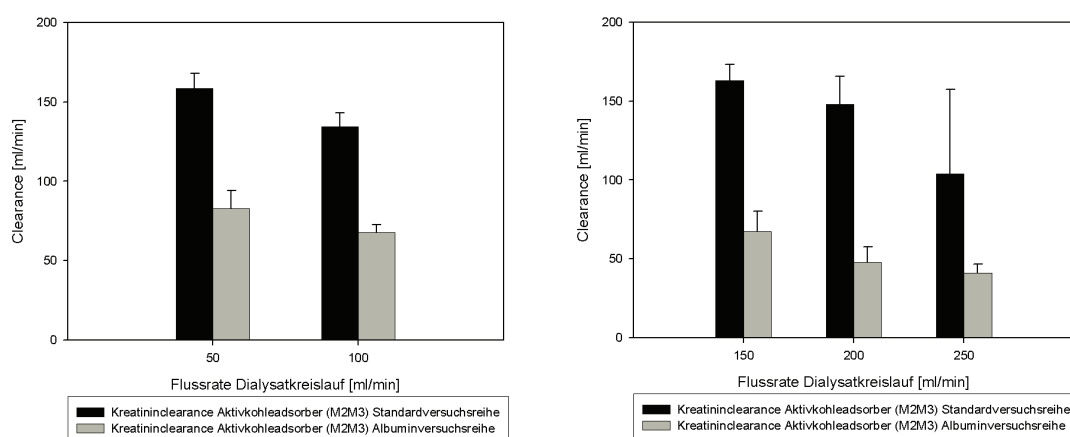


Diagramm 7: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für Kreatinin über dem Aktivkohleabsorber (M2M3) in Bezug auf die Anwendung von wechselnden Flussraten im Dialysatkreislauf. *Links:* kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts:* intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Bikarbonat (Standardversuchsreihe) und Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS- Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A7 a).

Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	158,7	134,6	Mittelwert	163,1	147,8	104,0
Standardabweichung	9,4	8,4	Standardabweichung	10,2	17,9	53,3
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,001		Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.	n.s.	p<0,05

Tabelle 21: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Kreatinin über dem Aktivkohleabsorber (M2M3) in der Standardversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [*links*] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [*rechts*] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 7). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A7 a und A7 b).

Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	82,9	67,9	Mittelwert	67,4	47,9	41,0
Standardabweichung	11,0	4,6	Standardabweichung	12,7	9,8	5,7
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,05		Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,05	n.s.	
				p<0,001		

Tabelle 22: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Kreatinin über dem Aktivkohleadsorber (M2M3) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [links] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [rechts] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 7). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A7 a und A7 c).

Standardversuchsreihe					
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Mittelwert	158,7	134,6	163,1	147,8	104,0
Standardabweichung	9,4	8,4	10,2	17,9	53,3
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,05
Standardabweichung	11,0	4,6	12,7	9,8	5,7
Mittelwert	82,9	67,9	67,4	47,9	41,0
Flussrate [ml/min]	50	100	150	200	250
Albuminversuchsreihe					

Tabelle 23: Signifikanzberechnung der Clearancewerte des Kreatinins über dem Aktivkohleadsorber (M2M3) zwischen der Standard- und Albuminversuchsreihe (Mittelwerte aus 12 Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 7). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A7 a und A7 d).

3.1.4 Gallensäure in der Standard- und Albuminversuchsreihe

3.1.4.1 Vergleich der Gallensäureclearance über dem MARSflux (PIPO)

- Über dem MARSflux konnte mit Bikarbonat als Dialysatmedium keine Clearance für Gallensäure ermittelt werden (die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang Tabelle A8 a).
- Unter Verwendung von Albumin sank die Clearance ausgehend von 14,4 ml/min bei 50 ml/min Dialysatfluss auf 11,0 ml/min bei 100 ml/min Flussrate. Im Bereich höherer Flussgeschwindigkeiten zeichnete sich ebenfalls ein sinkender Verlauf der Gallensäureclearances ab. Ausgehend von 11,5 ml/

min (150 ml/min Dialysatfluss) sank die Clearance über 8,9 ml/min (200 ml/min Dialysatfluss) auf 8,4 ml/min (250ml/min) ab. Dabei erreichten die Unterschiede zwischen den Clearances über dem MARSflux kein signifikantes Niveau (Tabelle 24, Darstellung im Diagramm 8).

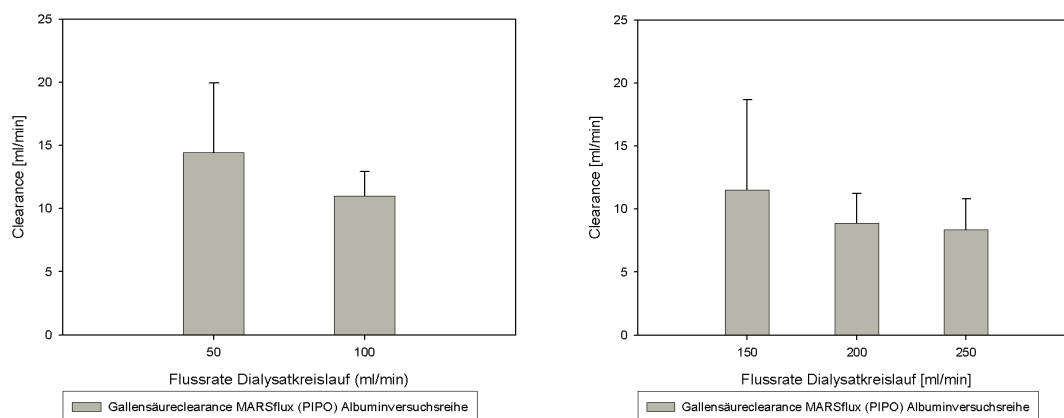


Diagramm 8: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für Gallensäure über dem MARSflux (PIPO) in Bezug auf die Anwendung von wechselnden Flussraten im Dialysatkreislauf. *Links:* kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts:* intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS- Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A8 a).

Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	14,4	11,0	Mittelwert	11,5	8,9	8,4
Standardabweichung	5,5	1,9	Standardabweichung	7,2	2,4	2,5
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.		Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.		

Tabelle 24: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Gallensäure über dem MARSflux (PIPO) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [*links*] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [*rechts*] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 8). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A8 a und A8 b).

3.1.4.2 Vergleich der Gallensäureclearance über dem Aktivkohleadsorber (M2M3)

- Über dem Aktivkohleadsorber konnte in der Standardversuchsreihe unter Verwendung von Bikarbonat keine Gallensäureclearance bestimmt werden (die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang Tabelle A9 a).
- Die Clearance nahm in der ersten Versuchsanordnung der Albuminversuchsreihe von 10,8 ml/min bei einer Dialysatflussgeschwindigkeit von 50 ml/min auf 6,6 ml/min bei 100 ml/min Dialysatfluss ab.
- Die Clearances für die zweite Versuchsanordnung innerhalb der Albuminversuchsreihe unter Anwendung von 150 und 200 ml/min Dialysatfluss lagen im Mittel bei 8,8 ml/min und 4,9 ml/min. Unter 250 ml/min Dialysatfluss konnte eine Clearancesteigerung auf 10,4 ml/min verzeichnet werden.
- Zwischen den Änderungsstufen der Dialysatflussgeschwindigkeit 50 ml/min auf 100 ml/min und 150 ml/min auf 200 ml/min ergab sich im t-Test für unabhängige Stichproben jeweils ein signifikanter Unterschied der Clearances ($p < 0,05$) (Tabelle 25, Darstellung im Diagramm 9).

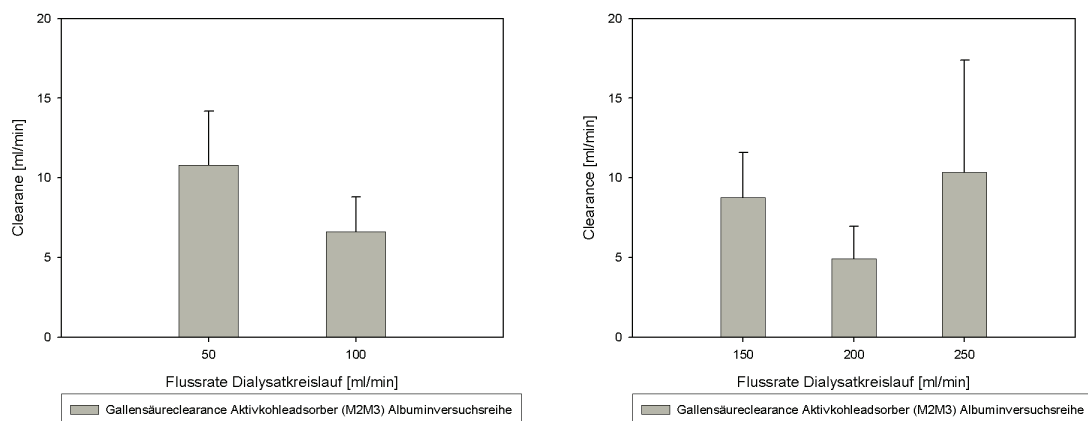


Diagramm 9: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für Gallensäure über dem Aktivkohleadsorber (M2M3) in Bezug auf die Anwendung von wechselnden Flussraten im Dialysatkreislauf. *Links:* kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts:* intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS- Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A9 a).

Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	10,8	6,6	Mittelwert	8,8	4,9	10,4
Standardabweichung	3,8	2,2	Standardabweichung	2,8	2,1	7,0
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,05		Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,05	n.s.	
				n.s.		

Tabelle 25: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Gallensäure über dem Aktivkohleadsorber (M2M3) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [*links*] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [*rechts*] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 9). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A9 a und A9 b).

3.1.4.3 Vergleich der Gallensäureclearance über dem Anionenaustauscher (M3M4)

- Unter Verwendung von Bikarbonat konnten keine Clearances für Gallensäure über dem Anionenaustauscher bestimmt werden (die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang Tabelle A10 a).
- Die Gallensäureclearance nahm in der ersten Versuchsanordnung der Albuminversuchsreihe von 5,7 ml/min bei einer Dialysatflussrate von 50 ml/min auf 1,9 ml/min bei 100 ml/min Dialysatfluss ab. Diese Veränderung war als signifikant einzustufen.
- In der zweiten Versuchsanordnung nahm die Gallensäureclearance über dem Anionenaustauscher im Mittel von 3,4 ml/min auf 2,4 ml/min ab (Steigerung von 150 auf 200 ml/min Dialysatfluss). Nachfolgend konnte durch die Erhöhung der Flussgeschwindigkeit auf 250 ml/min keine Clearance gemessen werden (Tabelle 26, Darstellung in Diagramm 10).

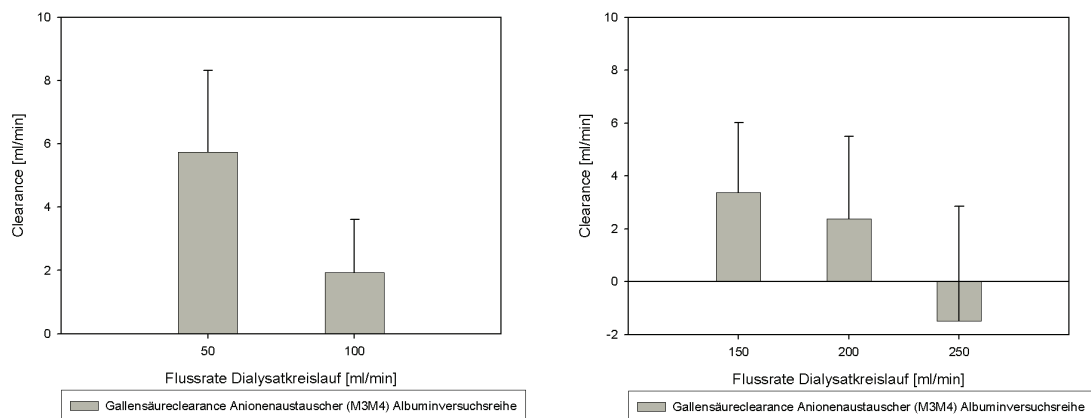


Diagramm 10: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für Gallensäure über dem Anionenaustauscher (M3M4) in Bezug auf die Anwendung von wechselnden Flussraten im Dialysatkreislauf. *Links:* kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts:* intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS- Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A10 a).

Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	5,7	1,9	Mittelwert	3,4	2,4	-1,5
Standardabweichung	2,6	1,7	Standardabweichung	2,6	3,1	4,4
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	p<0,05		Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.	n.s.	p<0,05

Tabelle 26: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Gallensäure über dem Anionenaustauscher (M3M4) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [*links*] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [*rechts*] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 10). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A10 a und A10 b).

3.1.5 Bromosulphophthalein (BSP) in der Standard- und Albuminversuchsreihe

3.1.5.1 Vergleich der BSP-Clearance über dem MARSflux (PIPO)

- In der Bikarbonatversuchsreihe konnte keine BSP- Clearance über dem MARSflux ermittelt werden (die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang Tabelle A11 a).
- Unter Anwendung von Albumin und niedrigen Flussgeschwindigkeiten im Dialysatkreislauf (50 und 100 ml/min) fand sich eine Abnahme der Clearance für Bromosulphophthalein von 12,9 ml/min auf 9,7 ml/min. Diese Reduktion war nicht signifikant.
- Im Bereich höherer Dialysatflussraten (150 ml/min und 200 ml/min) kam es initial wiederum zu einer Abnahme der Clearance von 8,6 ml/min auf 4,8 ml/min. Eine Erhöhung auf 250 ml/min Dialysatfluss führte zu einem Anstieg der Momentanclearance auf 9,0 ml/min. Dabei erreichten die Differenzen zwischen den einzelnen Clearances zu keinem Zeitpunkt ein signifikantes Niveau (Tabelle 27, Darstellung in Diagramm 11).

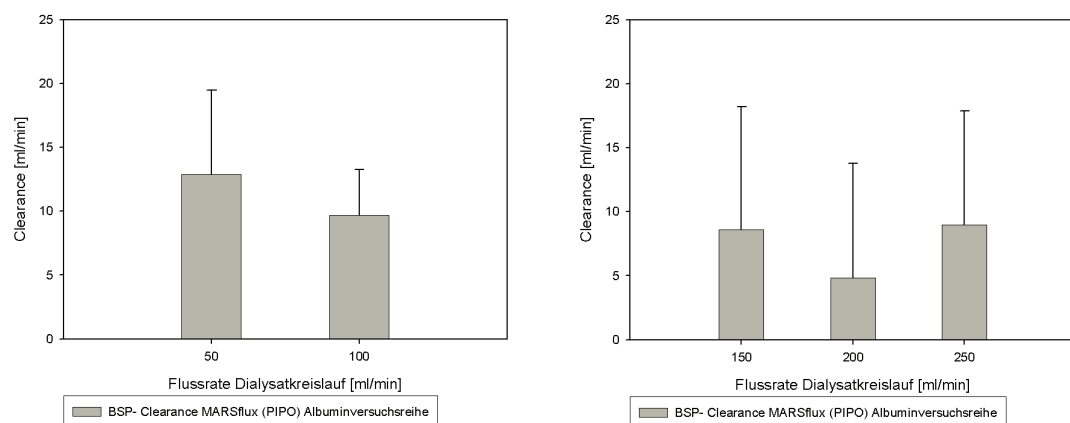


Diagramm 11: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für Bromosulphophthalein über dem MARSflux (PIPO) in Bezug auf die Anwendung von wechselnden Flussraten im Dialysatkreislauf. *Links:* kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts:* intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS- Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A11 a).

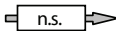
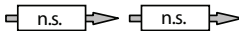
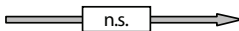
Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	12,9	9,7	Mittelwert	8,6	4,8	9,0
Standardabweichung	6,6	3,6	Standardabweichung	9,6	8,9	8,9
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)			Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)			
						

Tabelle 27: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Bromosulfophthalein über dem MARSflux (PIPO) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [*links*] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [*rechts*] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 11). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A11 a und A11 b).

3.1.5.2 Vergleich der BSP- Clearance über dem Anionenaustauscher (M3M4)

- Unter Verwendung von Bikarbonat im MARS- Kreislauf konnte zu keinem Zeitpunkt des Experimentes eine Clearance bestimmt werden (die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang Tabelle A12 a).
- Der Zusatz von Albumin zum MARS- System führte zur Ausbildung einer BSP- Clearance über dem Anionenaustauscher. Diese pegelte sich auf hohem Niveau zwischen 146,1 ml/min (50 ml/min Flussgeschwindigkeit im Dialysatkreislauf) und 140,9 ml/min (100 ml/min Dialysatfluss) ein.
- Unter Anwendung höherer Flussraten erreichten die Clearances Werte zwischen 125,6 ml/min (200 ml/min Flussgeschwindigkeit im Dialysatkreislauf) und 133,2 ml/min (150 ml/min Dialysatfluss).
- Durch eine Steigerung der Flussgeschwindigkeit des Dialysatkreislaufes konnte keine Signifikanzänderung bezüglich der Clearances für Bromosulfophthalein über dem Anionenaustauscher erreicht werden (Tabelle 28, Darstellung in Diagramm 12).

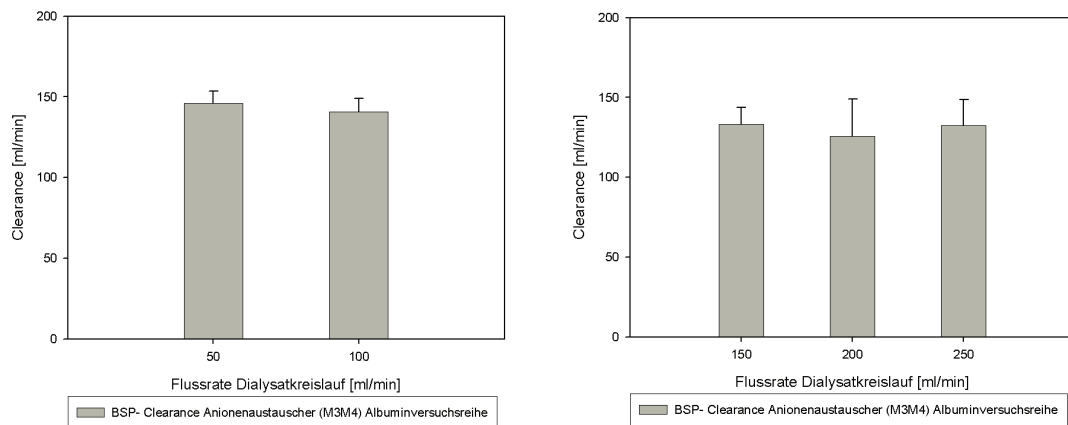


Diagramm 12: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für Bromosulphophthalein über dem Anionenaustauscher (M3M4) in Bezug auf die Anwendung von wechselnden Flussraten im Dialysatkreislauf. *Links:* kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts:* intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS-Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A12 a).

Flussrate [ml/min]	50	100
Mittelwert	146,1	140,9
Standardabweichung	7,6	8,0
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.	

Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	133,2	125,6	132,4
Standardabweichung	10,7	23,5	16,1
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 28: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für Bromosulphophthalein über dem Anionenaustauscher (M3M4) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [*links*] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [*rechts*] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 12). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A12 a und A12 b).

3.1.6 Unkonjugiertes Bilirubin in der Standard- und Albuminversuchsreihe

3.1.6.1 Vergleich der Clearance des unkonjugierten Bilirubins über dem MARSflux (PIPO)

- In der Bikarbonatversuchsreihe konnte keine Clearance für unkonjugiertes Bilirubin über dem MARSflux ermittelt werden (die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang Tabelle A13 a).
- Unter Verwendung von Albumin konnte alleinig bei 100 ml/min Dialysatflussgeschwindigkeit eine Clearance über dem MARSflux bestimmt werden, wohingegen im Bereich höherer Flussgeschwindigkeiten des Albumindialysates (150, 200, 250 ml/min) keine Clearanceraten ermittelt werden konnten (Tabelle 29, Darstellung in Diagramm 13).

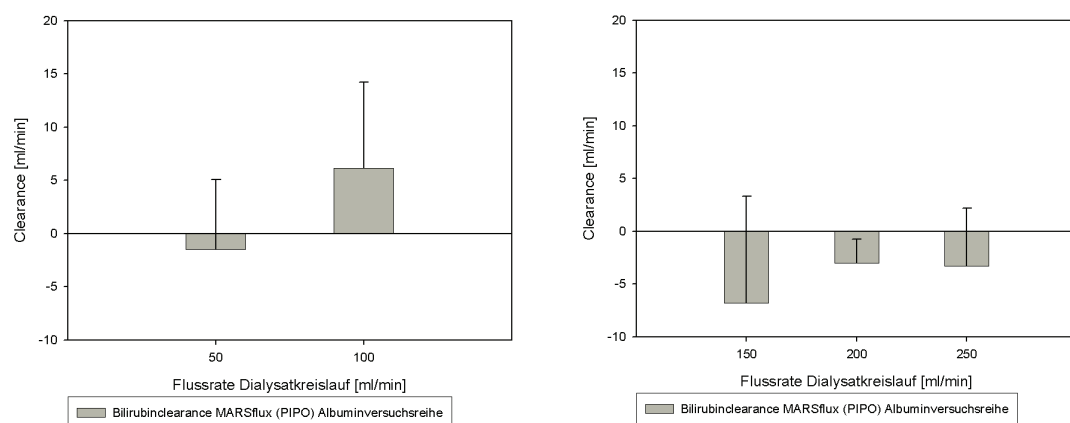


Diagramm 13: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für unkonjugiertes Bilirubin über dem MARSflux (PIPO) in Bezug auf die Anwendung von wechselnden Flussraten im Dialysatkreislauf. *Links:* kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts:* intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS- Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A13 a).

Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	-1,5	6,1	Mittelwert	-6,8	-3,0	-3,3
Standardabweichung	6,6	8,1	Standardabweichung	10,1	2,3	5,5
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.		Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)	n.s.		

Tabelle 29: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für unkonjugiertes Bilirubin über dem MARSflux (PIPO) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [links] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [rechts] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 13). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A13 a und A13 b).

3.1.6.2 Vergleich der Clearance des unkonjugierten Bilirubins über dem Anionenaustauscher (M3M4)

- Unter Verwendung von Bikarbonat im MARS- Kreislauf konnte zu keinem Zeitpunkt der Versuchsanordnung eine Clearance für unkonjugiertes Bilirubin über dem Anionenaustauscher bestimmt werden (die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang Tabelle A14 a).
- Auch unter Einsatz von Albumin im MARS- System konnten nur minimale Clearances verzeichnet werden, deren Differenzen zwischen den Steigerungsstufen der Dialysatflussraten zu keinem Zeitpunkt signifikant waren (Tabelle 30, Darstellung in Diagramm 14).

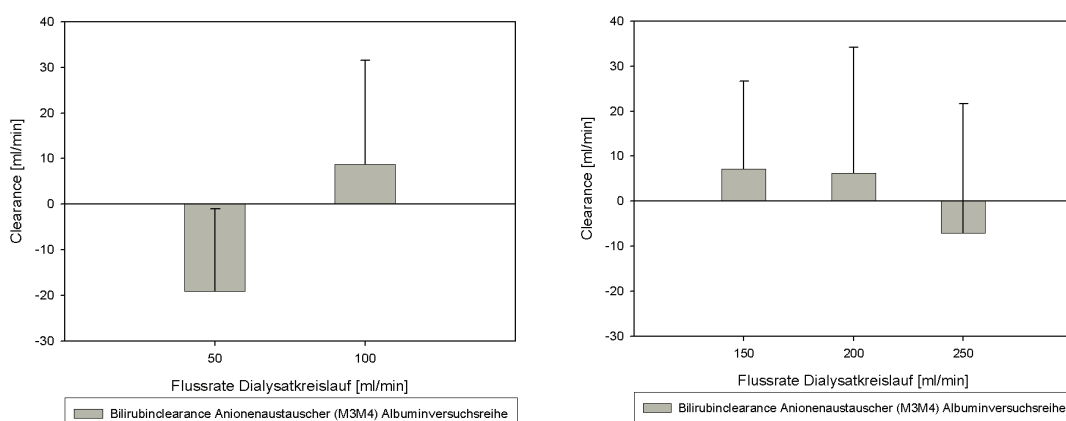


Diagramm 14: Gegenüberstellung der Veränderungen der Clearance für unkonjugiertes Bilirubin über dem Anionenaustauscher (M3M4) in Bezug auf die Anwendung von wechselnden

Flussraten im Dialysatkreislauf. *Links*: kontinuierliche Dialyse (Flussrate 50 und 100 ml/min), *rechts*: intermittierende Dialyse (Flussrate 150, 200 und 250 ml/min). Dargestellt wurde die mittlere Clearance unter Verwendung von Albumin (Albuminversuchsreihe) im MARS-Kreislauf. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A14 a).

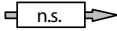
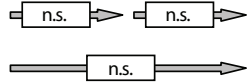
Flussrate [ml/min]	50	100	Flussrate [ml/min]	150	200	250
Mittelwert	-19,1	8,8	Mittelwert	7,1	6,2	-7,2
Standardabweichung	18,1	22,7	Standardabweichung	19,5	27,9	28,8
Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)			Signifikanz der Differenzen (t-Test für unabhängige Stichproben)			

Tabelle 30: Mittlere Clearanceraten und Signifikanzberechnung für unkonjugiertes Bilirubin über dem Anionenaustauscher (M3M4) in der Albuminversuchsreihe. Aufgeführt für Flussraten der kontinuierlichen Dialyse (50 und 100 ml/min) [*links*] und der intermittierenden Dialyse (150, 200 und 250 ml/min) [*rechts*] (Mittelwerte aus sechs Einzelversuchen, Darstellung in Diagramm 14). Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A14 a und A14 b).

3.2 Rezirkulationsversuche

In den Rezirkulationsversuchen wurde anstatt des üblichen MARS-Moduls neben dem Patientenkreislauf lediglich ein mit Albumin befüllter Dialysatkreislauf verwendet. Hierbei ergaben sich in der Zusammenfassung der Daten der Versuchsreihen 5, 6 und 7 mit insgesamt neun Einzelexperimenten von jeweils zweistündiger Dauer folgende Veränderungen der Clearances der Modelltoxine über dem MARSflux:

3.2.1 Vergleich der Ammoniakclearance über dem MARSflux (PIPO)

- Die Ammoniakclearance nahm bei einer Flussgeschwindigkeit des Dialysatkreislaufes von 40 ml/min innerhalb von 30 Minuten, im Mittel von 7,7 ml/min, auf Werte gegen Null ab (Einzelverlauf in Diagramm 15). Tendenziell verhielten sich die Clearances bei 120 und 250 ml/min Dialysatfluss ähnlich und näherten sich im selben Zeitraum der Nulllinie an. So konnte der unmittelbare Vergleich zwischen den drei Flussgeschwindigkeiten keine statistisch signifikanten Unterschiede der Clearances für Ammoniak über dem MARSflux aufzeigen (Tabelle 31).

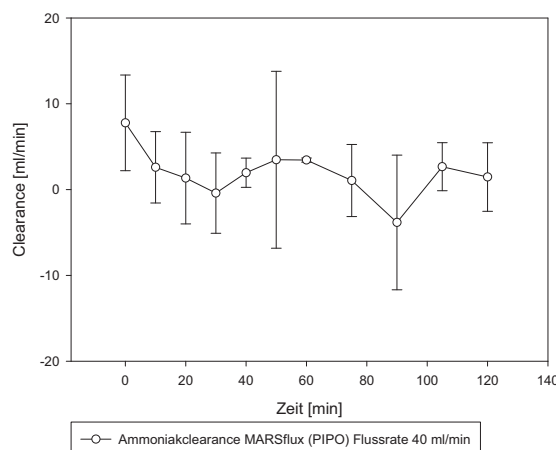


Diagramm 15: Darstellung der Ammoniakclearance über dem MARSflux (PIPO) im Rezirkulationsversuch über die Zeit von zwei Stunden bei einer Dialysatflussrate von 40 ml/min. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A15 a).

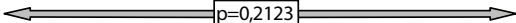
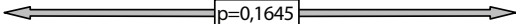
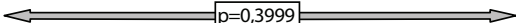
DFR [ml/min]	40			120			250		DFR [ml/min]
Zeit [min]	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Zeit [min]
0	7,7	5,6	p=0,2909	12,2	8,0	p=0,6446	23,9	2,9	0
10	2,6	4,2		8,1	3,6		2,7	2,0	10
20	1,3	5,3		0,4	4,2		0,9	4,7	20
30	-0,4	4,7		1,3	2,8		1,2	0,8	30
									
40	2,0	1,7	p=0,2795	-1,1	1,3	p=0,5871	0,4	1,6	40
50	3,5	0,3		1,6	2,4		-1,7	1,0	50
60	3,4	0,2		0,1	1,5		1,5	2,1	60
75	1,1	4,2		2,4	2,6		1,0	2,5	75
									
90	-3,8	7,9	p=0,6662	-2,9	2,8	p=0,8616	-0,7	1,9	90
105	2,7	2,8		-8,6	14,2		1,1	1,0	105
120	1,5	4,0		6,5	7,7		-7,6	10,3	120
									

Tabelle 31: Clearancewerte des Ammoniaks über dem MARSflux (PIPO) im Rezirkulationsversuch (Mittelwerte aus 11 Probenentnahmen, Dialysatfluss 40, 120 und 250 ml/min, Verlauf für 40 ml/min in Diagramm 15) und Signifikanzberechnung. Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A15 a-c).

3.2.2 Vergleich der Harnstoffclearance über dem MARSflux (PIPO)

- Für Harnstoff kam es unter 40 ml/min Dialysatflussgeschwindigkeit innerhalb der ersten 30 Minuten nach Beginn des Versuches zu einem Abfall der Ausgangsclearance von 23,2 ml/min gegen Null (Einzelverlauf in Diagramm 16). Die Ausgangswerte der Harnstoffclearance lagen bei 120 ml/min Flussgeschwindigkeit bei 27,6 ml/min und stiegen bei 250 ml/min Flussgeschwindigkeit auf 48,7 ml/min an. Analog der ersten Versuchsreihe näherten sich die Clearancewerte innerhalb der ersten 30 Minuten der Nulllinie an, so dass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den ermittelten Werten unter Anwendung verschiedener Flussraten im Dialysatkreislauf ergaben (Tabelle 32).

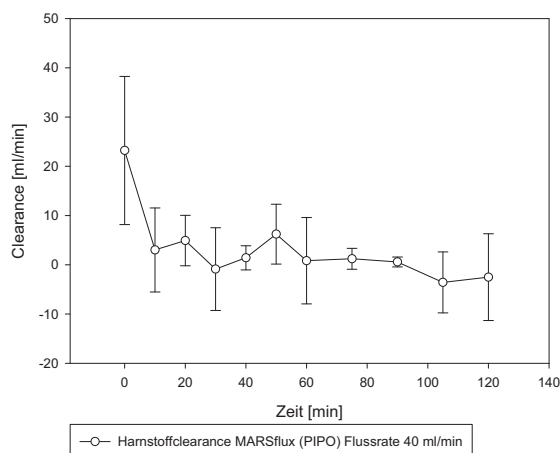


Diagramm 16: Darstellung der Harnstoffclearance über dem MARSflux (PIPO) im Rezirkulationsversuch über die Zeit von zwei Stunden bei einer Dialysatflussrate von 40 ml/min. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A16 a).

DFR [ml/min]	40			120			250		DFR [ml/min]
Zeit [min]	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Zeit [min]
0	23,2	15,0	p=0,6746	27,6	17,9	p=0,5827	48,7	1,4	0
10	3,0	8,5		8,5	7,2		1,0	1,7	10
20	4,9	5,1		1,0	11,5		2,1	4,4	20
30	-0,9	8,4		2,8	2,8		4,7	4,7	30
<div><div></div><div>p=0,3698</div><div></div></div>									
40	1,4	2,5	p=0,9550	3,0	2,6	p=0,0940	-2,0	9,2	40
50	6,2	6,1		5,6	10,3		-0,8	7,9	50
60	0,8	8,8		1,2	2,1		0,5	4,9	60
75	1,2	2,1		-0,6	7,3		-6,7	4,9	75
<div><div></div><div>p=0,0692</div><div></div></div>									
90	0,6	1,0	p=0,4741	0,4	3,5	p=0,3454	0,4	9,6	90
105	-3,6	6,2		-2,4	7,1		-0,2	2,9	105
120	-2,5	8,8		2,1	5,4		8,9	7,6	120
<div><div></div><div>p=0,1453</div><div></div></div>									

Tabelle 32: Clearancewerte des Harnstoffes über dem MARSflux (PIPO) im Rezirkulationsversuch (Mittelwerte aus 11 Probenentnahmen, Dialysatfluss 40, 120 und 250 ml/min, Verlauf für 40 ml/min in Diagramm 16) und Signifikanzberechnung. Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A16 a-c).

3.2.3 Vergleich der Kreatininclearance über dem MARSflux (PIPO)

- Kreatinin zeigte über dem MARSflux unter 40, 120 und 250 ml/min Dialysatflussgeschwindigkeit ein ähnliches Verhalten seiner Clearance (Einzelverlauf für 40 ml/min im Diagramm 17). Bei allen drei Versuchsreihen sank die Clearance innerhalb der ersten 30 Minuten auf Werte gegen Null ab. Ausgangspunkt waren 24,0 ml/min (40 ml/min Dialysatfluss), 30,8 ml/min (120 ml/min Dialysatgeschwindigkeit) und 52,4 ml/min unter der höchsten Flussrate im Dialysatkreislauf. Die dabei ermittelten Clearanceunterschiede unter dem Einsatz der drei verschiedenen Flussgeschwindigkeiten des Albumindialysates waren zu keinem Zeitpunkt der Versuchsreihen signifikant (Tabelle 33).

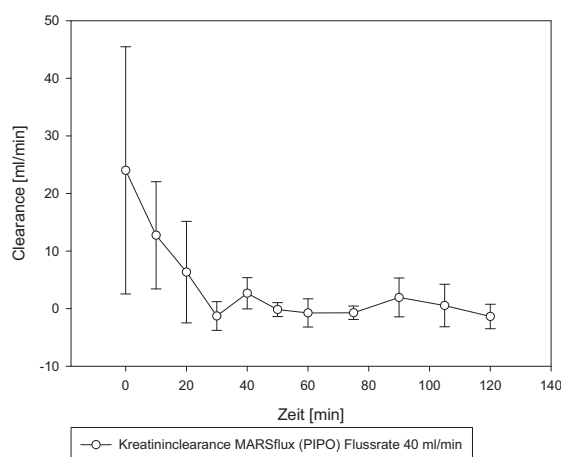


Diagramm 17: Darstellung der Kreatininclearance über dem MARSflux (PIPO) im Rezirkulationsversuch über die Zeit von zwei Stunden bei einer Dialysatflussrate von 40 [ml/min]. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A17 a).

DFR [ml/min]	40			120			250		DFR [ml/min]
Zeit [min]	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Zeit [min]
0	24,0	21,5	p=0,8975	30,8	23,4	p=0,6528	52,4	3,6	0
10	12,7	9,3		10,7	5,8		8,5	0,9	10
20	6,3	8,8		2,2	4,4		-0,6	1,3	20
30	-1,3	2,5		1,5	4,5		-0,4	0,6	30
<div><div></div><div>p=0,5692</div><div></div></div>									
40	2,7	2,7	p=0,5857	-0,2	3,9	p=0,9680	0,5	2,8	40
50	-0,2	1,2		0,8	2,6		-2,1	6,5	50
60	-0,7	2,4		-1,0	1,5		0,2	0,8	60
75	-0,7	1,2		-0,6	1,6		0,3	2,1	75
<div><div></div><div>p=0,6351</div><div></div></div>									
90	1,9	3,4	p=0,8686	0,1	1,7	p=0,8572	-2,1	1,3	90
105	0,5	3,7		0,7	4,1		-0,8	1,6	105
120	-1,4	2,1		-0,5	4,4		2,5	3,5	120
<div><div></div><div>p=0,7232</div><div></div></div>									

Tabelle 33: Clearancewerte des Kreatinins über dem MARSflux (PIPO) im Rezirkulationsversuch (Mittelwerte aus 11 Probenentnahmen, Dialysatfluss 40, 120 und 250 ml/min, Verlauf für 40 ml/min in Diagramm 17) und Signifikanzberechnung. Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A17 a-c).

3.2.4 Vergleich der BSP- Clearance über dem MARSflux (PIPO)

- Im Vergleich der drei Dialysatflussgeschwindigkeiten nahm die über dem MARSflux erzielte Clearance für BSP am stärksten unter 250 ml/min zu (Einzelverläufe im Diagramm 18). Im ersten Experimentdrittel (0 bis 30 Minuten) war der Effekt auf die Clearance zwischen dem Einsatz von 40 und 250 ml/min Dialysatfluss statistisch signifikant ($p_{0-30 \text{ min}} = 0,0179$). Im Zeitraum zwischen 40 und 120 Minuten trat kein weiterer signifikanter Unterschied der Clearances unter dem Einsatz verschiedener Flussgeschwindigkeiten auf (Tabelle 34).
- Auf die Darstellung des Clearancewertes zum Zeitpunkt 0 Minuten unter einer Flussgeschwindigkeit von 40 ml/min wurde verzichtet. An den Messpunkten PI und PO kam es zu Beginn des Versuches aufgrund der noch nicht vollständig ausgebildeten Durchmischungsvorgänge und der hohen Anflutung aus dem Plasmapool zu einem Clearancewert für BSP, der außerhalb des Messbereiches lag. So wurde aus Gründen der besseren Darstellbarkeit dieser Clearancewert nicht im Diagramm aufgeführt.

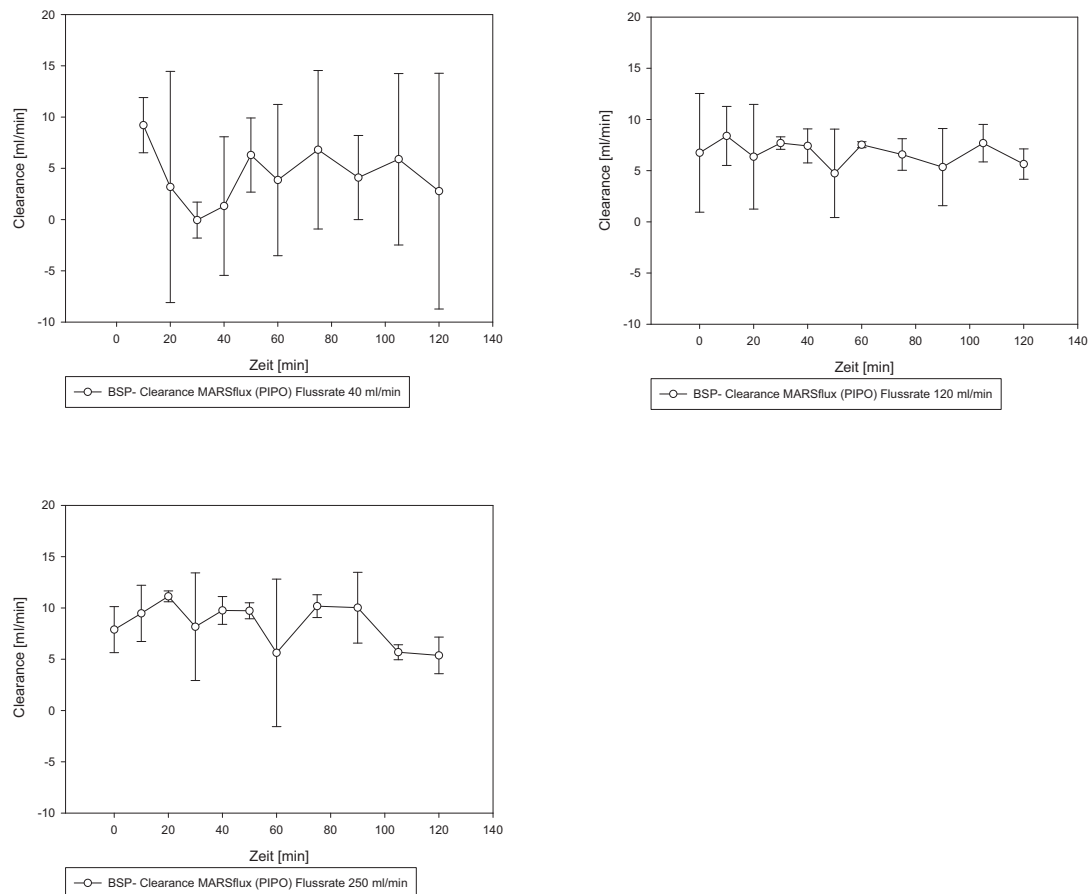


Diagramm 18: Gegenüberstellung der Clearances für Bromosulphthalein über dem MARSflux (PIPO) zum jeweiligen Zeitpunkt des Rezirkulationsversuches unter Anwendung drei verschiedener Dialysatflussraten. *Links oben:* Flussrate 40 ml/min, *rechts oben:* Flussrate 120 ml/min, *links unten:* Flussrate 250 ml/min. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A18 a-c). *Anmerkung:* Auf die Darstellung der Clearance bei 0 Minuten unter 40 ml/min Dialysatfluss wurde verzichtet (siehe Text).

DFR [ml/min]	40			120			250		DFR [ml/min]
Zeit [min]	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Zeit [min]
0	-8,8	15,8	p=0,0641	6,7	5,8	p=0,1840	7,9	2,2	0
10	9,2	2,7		8,4	2,9		9,5	2,7	10
20	3,2	11,3		6,4	5,1		11,1	0,5	20
30	0,0	1,8		7,7	0,6		8,2	5,2	30
<div><div></div><div>p=0,0179</div><div></div></div>									
40	1,3	6,8	p=0,2997	7,4	1,7	p=0,0907	9,8	1,4	40
50	6,3	3,6		4,7	4,3		9,7	0,8	50
60	3,9	7,4		7,5	0,3		5,6	7,2	60
75	6,8	7,7		6,6	1,5		10,2	1,1	75
<div><div></div><div>p=0,0500</div><div></div></div>									
90	4,1	4,1	p=0,4658	5,3	3,8	p=0,5444	10,0	3,4	90
105	5,9	8,4		7,7	1,8		5,7	0,7	105
120	2,8	11,5		5,6	1,5		5,4	1,8	120
<div><div></div><div>p=0,3191</div><div></div></div>									

Tabelle 34: Clearancewerte des BSP über dem MARSflux (PIPO) im Rezirkulationsversuch (Mittelwerte aus 11 Probenentnahmen, Dialysatfluss 40, 120 und 250 ml/min, Verlauf in Diagramm 18) und Signifikanzberechnung. Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A18 a-c).

3.2.5 Vergleich der Bilirubinclearance über dem MARSflux (PIPO)

3.2.5.1 Gesamtbilirubin

- Die Clearance des Gesamtbilirubin über dem MARSflux war bei einem Dialysatfluss von 40 ml/min generell nur schwach ausgeprägt (im Mittel maximal 4,7 ml/min bei 75 Minuten) und im Verlauf tendenziell noch weiter abnehmend (Diagramm 19). In den Versuchsreihen mit höheren Dialysatflussraten (120 und 250 ml/min) zeigte sich ein Anstieg der Clearancewerte. Dabei trat innerhalb der ersten beiden Experimentabschnitte (0 bis 30 und 40 bis 75 Minuten) ein signifikanter Anstieg der Clearance auf (Tabelle 35).
- Auf die Darstellung des Clearancewertes zum Zeitpunkt 0 Minuten unter einer Flussgeschwindigkeit von 40 ml/min wurde verzichtet. An den Messpunkten PI und PO kam es zu Beginn des Versuches aufgrund der noch nicht vollständig ausgebildeten Durchmischungsvorgänge und der hohen Anflutung aus dem Plasmapool zu einem Clearancewert für Gesamtbilirubin, der außerhalb des Messbereiches lag. So wurde aus Gründen der besseren Darstellbarkeit dieser Clearancewert nicht im Diagramm aufgeführt.

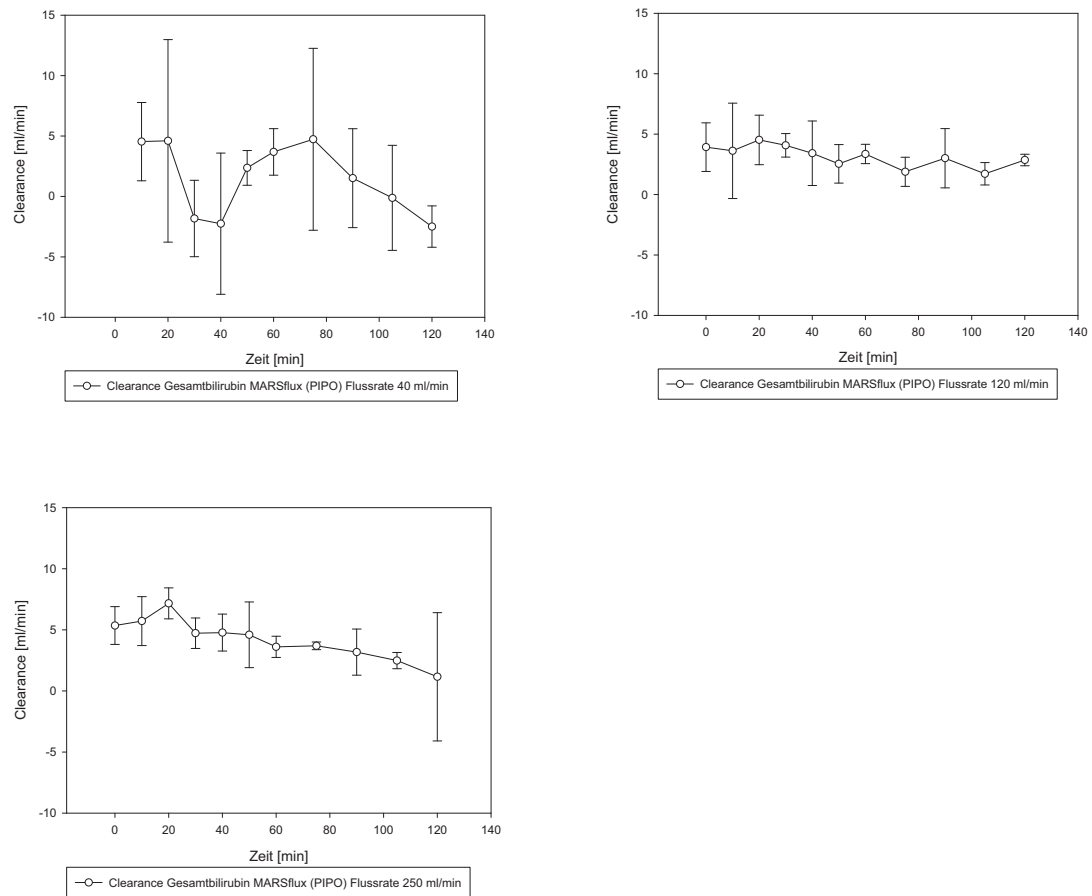


Diagramm 19: Gegenüberstellung der Clearances für Gesamtbilirubin über dem MARSflux (PIPO) zum jeweiligen Zeitpunkt des Rezirkulationsversuches unter Anwendung drei verschiedener Dialysatflussraten. *Links oben:* Flussrate 40 ml/min, *rechts oben:* Flussrate 120 ml/min, *links unten:* Flussrate 250 ml/min. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A19 a-c). *Anmerkung:* Auf die Darstellung der Clearance bei Null Minuten unter 40 ml/min Dialysatfluss wurde verzichtet (siehe Text).

DFR [ml/min]	40			120			250		DFR [ml/min]
Zeit [min]	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Zeit [min]
0	-11,1	19,7	p=0,1532	3,9	2,0	p=0,0391	5,4	1,5	0
10	4,5	3,2		3,6	3,9		5,7	2,0	10
20	4,6	8,4		4,5	2,0		7,2	1,3	20
30	-1,8	3,2		4,1	1,0		4,7	1,2	30
<div><div></div><div>p=0,0581</div><div></div></div>									
40	-2,3	5,8	p=0,6652	3,4	2,7	p=0,0408	4,8	1,5	40
50	2,4	1,4		2,5	1,6		4,6	2,7	50
60	3,7	1,9		3,4	0,8		3,6	0,9	60
75	4,7	7,5		1,9	1,2		3,7	0,3	75
<div><div></div><div>p=0,1924</div><div></div></div>									
90	1,5	4,1	p=0,0386	3,0	2,5	p=0,8178	3,2	1,9	90
105	-0,1	4,3		1,7	0,9		2,5	0,7	105
120	-2,5	1,7		2,9	0,5		1,2	5,2	120
<div><div></div><div>p=0,1064</div><div></div></div>									

Tabelle 35: Clearancewerte des Gesamtbilirubins über dem MARSflux (PIPO) im Rezirkulationsversuch (Mittelwerte aus 11 Probenentnahmen, Dialysatfluss 40, 120 und 250 ml/min, Verlauf in Diagramm 19) und Signifikanzberechnung. Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A19 a-c).

3.2.5.2 Konjugiertes Bilirubin

- Beim Durchstrom des konjugierten Bilirubins durch den MARSflux zeigten sich mit steigendem Dialysatfluss wachsende Ausgangswerte der Clearances für die Substanz. Innerhalb der ersten 60 Minuten waren die Werte tendenziell jedoch wieder abnehmend und fanden sich auf einem niedrigen Level ein (Diagramm 20). Aufgrund der vor allem im ersten Drittel auftretenden Abweichungen der Clearances zwischen dem Einsatz von 40 und 250 ml/min Dialysatflussgeschwindigkeit konnte ein statistisch signifikanter Unterschied aufgezeigt werden (Tabelle 36).

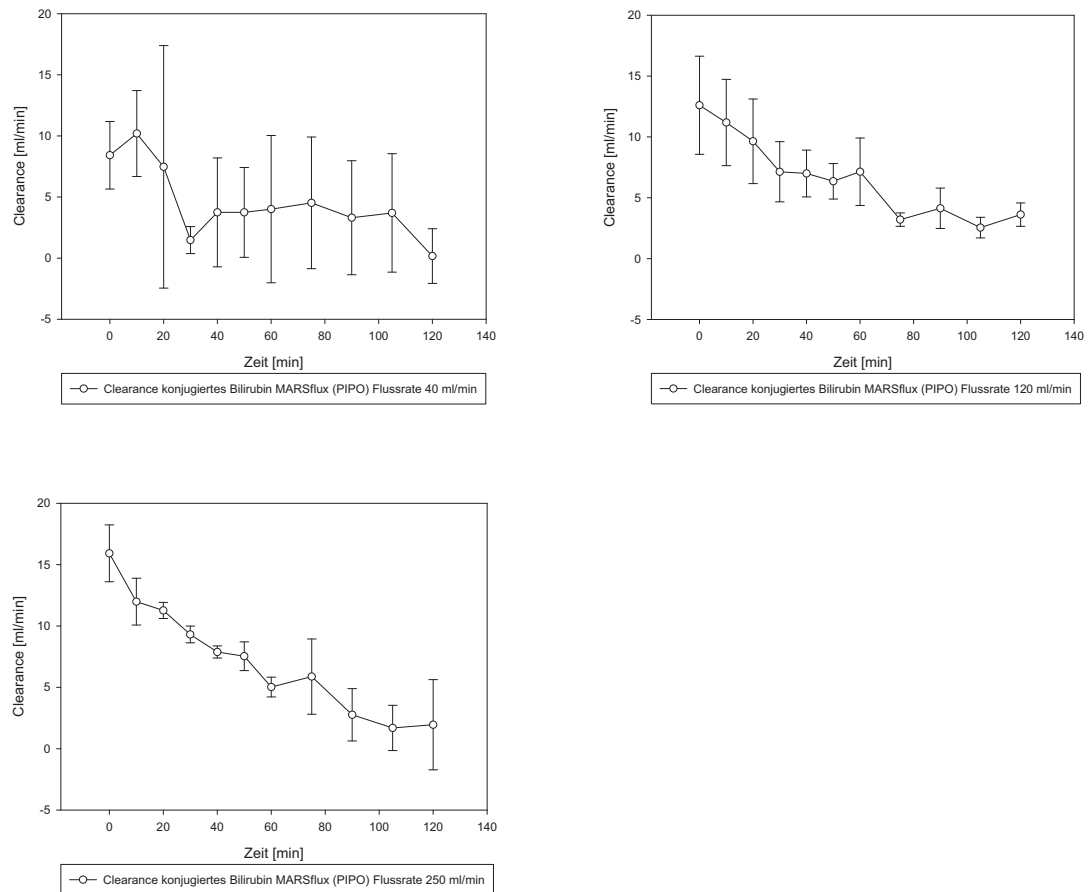


Diagramm 20: Gegenüberstellung der Clearances für konjugiertes Bilirubin über dem MARSflux (PIPO) zum jeweiligen Zeitpunkt des Rezirkulationsversuches unter Anwendung drei verschiedener Dialysatflussraten. *Links oben:* Flussrate 40 ml/min, *rechts oben:* Flussrate 120 ml/min, *links unten:* Flussrate 250 ml/min. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A20 a-c).

DFR [ml/min]	40			120			250		DFR [ml/min]
Zeit [min]	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Zeit [min]
0	8,4	2,8	p=0,1127	12,6	4,0	p=0,1498	15,9	2,3	0
10	10,2	3,5		11,2	3,5		12,0	1,9	10
20	7,5	9,9		9,6	3,5		11,3	0,7	20
30	1,5	1,1		7,1	2,5		9,3	0,7	30
<div><div></div><div>p=0,0102</div><div></div></div>									
40	3,7	4,5	p=0,1828	7,0	1,9	p=0,4568	7,9	0,5	40
50	3,7	3,7		6,4	1,5		7,5	1,2	50
60	4,0	6,0		7,1	2,8		5,0	0,8	60
75	4,5	4,5		3,2	0,6		5,9	3,1	75
<div><div></div><div>p=0,0687</div><div></div></div>									
90	3,3	4,7	p=0,4596	4,1	1,7	p=0,1664	2,8	2,1	90
105	3,7	4,8		2,5	0,8		1,7	1,8	105
120	0,2	2,2		3,6	1,0		2,0	3,7	120
<div><div></div><div>p=0,8694</div><div></div></div>									

Tabelle 36: Clearancewerte des konjugierten Bilirubins über dem MARSflux (PIPO) im Rezirkulationsversuch (Mittelwerte aus 11 Probenentnahmen, Dialysatfluss 40, 120 und 250 ml/min, Verlauf in Diagramm 20) und Signifikanzberechnung. Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A20 a-c).

3.2.5.3 Unkonjugiertes Bilirubin

- Die Clearance des unkonjugierten Bilirubins über dem MARSflux war bei allen Probeentnahmen generell nur schwach ausgeprägt. Im Verlauf, mit Steigerung der Dialysatflussrate, blieb diese gering und erreichte im letzten Drittel der Versuchsreihen zwischen den Flussraten 40 und 120 sowie 40 und 250 ml/min einen statistisch signifikanten Unterschied (Einzelverläufe im Diagramm 21, Tabelle 37).
- Auf die Darstellung des Clearancewertes zum Zeitpunkt Null Minuten unter einer Flussgeschwindigkeit von 40 ml/min wurde verzichtet. An den Messpunkten PI und PO kam es zu Beginn des Versuches aufgrund der noch nicht vollständig ausgebildeten Durchmischungsvorgänge und der hohen Anflutung aus dem Plasmapool zu einem Clearancewert für unkonjugiertes Bilirubin, der außerhalb des Messbereiches lag. So wurde aus Gründen der besseren Darstellbarkeit dieser Clearancewert nicht im Diagramm aufgeführt.

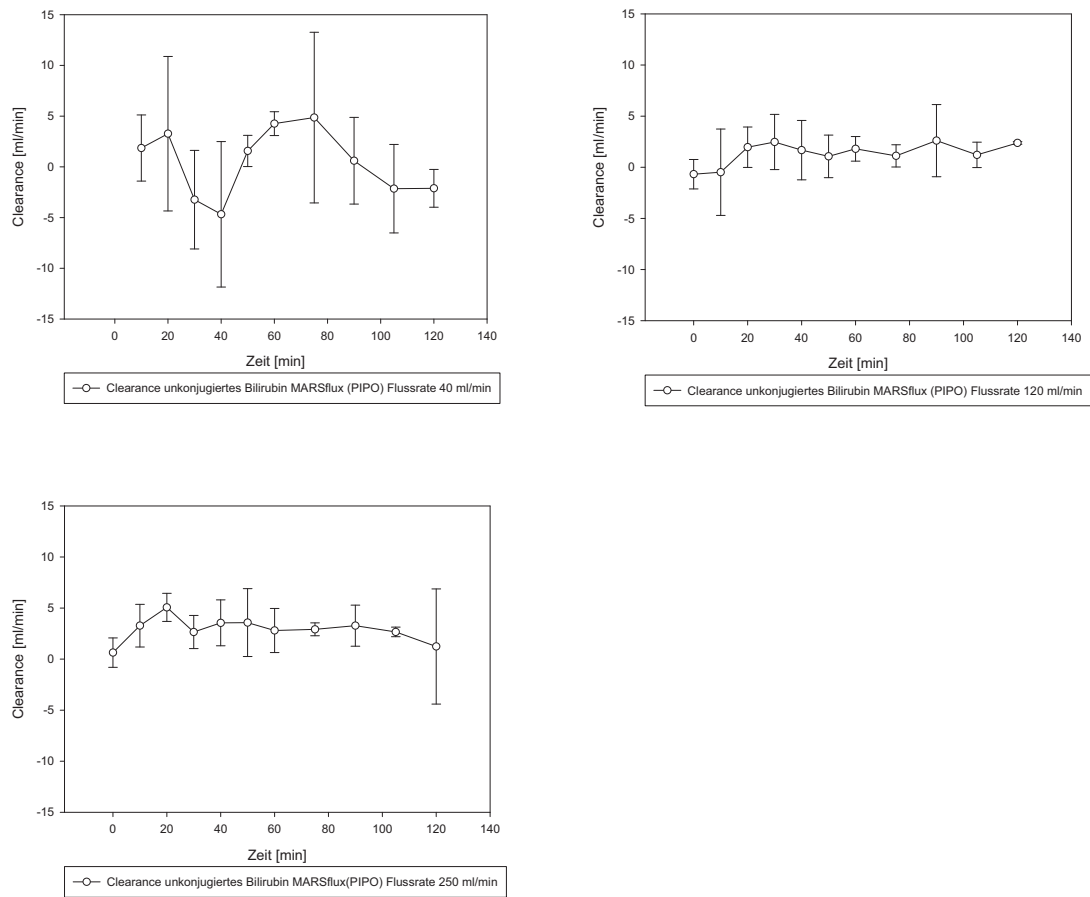


Diagramm 21: Gegenüberstellung der Clearances für unkonjugiertes Bilirubin über dem MARSflux (PIPO) zum jeweiligen Zeitpunkt des Rezirkulationsversuches unter Anwendung drei verschiedener Dialysatflussraten. *Links oben:* Flussrate 40 ml/min, *rechts oben:* Flussrate 120 ml/min, *links unten:* Flussrate 250 ml/min. Die zugehörigen Zahlenangaben für die Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A21 a-c). *Anmerkung:* Auf die Darstellung der Clearance bei Null Minuten unter 40 ml/min Dialysatfluss wurde verzichtet (siehe Text).

DFR [ml/min]	40			120			250		DFR [ml/min]
Zeit [min]	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Signifikanz	MW	SA	Zeit [min]
0	-17,4	25,1	p=0,2759	-0,7	1,4	p=0,0531	0,6	1,4	0
10	1,9	3,3		-0,5	4,2		3,3	2,1	10
20	3,3	7,6		2,0	2,0		5,1	1,4	20
30	-3,2	4,9		2,5	2,7		2,7	1,6	30
<div><div></div><div>p=0,1182</div><div></div></div>									
40	-4,7	7,2	p=0,9640	1,7	2,9	p=0,0270	3,6	2,2	40
50	1,6	1,5		1,1	2,1		3,6	3,3	50
60	4,3	1,2		1,8	1,2		2,8	2,2	60
75	4,9	8,4		1,1	1,1		2,9	0,6	75
<div><div></div><div>p=0,3731</div><div></div></div>									
90	0,6	4,3	p=0,0253	2,6	3,5	p=0,7961	3,3	2,0	90
105	-2,1	4,4		1,2	1,2		2,7	0,5	105
120	-2,1	1,9		2,4	0,1		1,2	5,6	120
<div><div></div><div>p=0,0342</div><div></div></div>									

Tabelle 37: Clearancewerte des unkonjugierten Bilirubins über dem MARSflux (PIPO) im Rezirkulationsversuch (Mittelwerte aus 11 Probenentnahmen, Dialysatfluss 40, 120 und 250 ml/min, Verlauf in Diagramm 21) und Signifikanzberechnung. Die zugehörigen Einzelwerte finden sich im Anhang (Tabelle A21 a-c).

4 Diskussion

Das Leberversagen zählt trotz moderner Therapiemöglichkeiten zu den komplikationsreichsten und am schwierigsten zu beherrschenden Situationen der Intensivmedizin. Über viele Jahre mussten sich die Behandlungsstrategien auf die Beseitigung des Auslösers und das Management von Komplikationen mit zumeist nur begrenzter Effektivität beschränken. In vielen Fällen kann am Ende nur mit Hilfe der Lebertransplantation als kuratives Therapieverfahren das Überleben des Patienten gesichert werden ^{84, 138}. Die Einführung neuer Therapieverfahren, wie das Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS), machte es möglich, die ausgefallene Leberfunktion zu kompensieren und die unzureichende Entgiftungsfunktion auszugleichen. Durch das Aufgreifen des Prinzips der Hämodialyse und der Verwendung einer albuminhaltigen Dialysatflüssigkeit konnten wasserlösliche und eiweißgebundene Substanzen innerhalb eines Verfahrens aus dem Körper entfernt werden. Somit war die Überbrückung der Zeit bis zur Lebertransplantation oder zur Regeneration des Organs möglich ^{149, 151}. Toxine im Leberversagen, die eine hohe Affinität zum Albuminmolekül besitzen, sind unter anderem Bilirubin, Gallensäuren und Bromsulfophthalein ^{48, 154}. Das wasserlösliche Ammoniak stellt eine Schlüsselsubstanz dar, die bei Ausfall ihrer Metabolisierungswege im Zustand der ausgefallenen Leberfunktion akkumuliert. Ammoniak und synergistisch wirkende Toxine können zu vielfältigen Störungen der Funktions- und Neurotransmissionsvorgänge im Gehirn führen und das Entstehen einer hepatischen Enzephalopathie verursachen oder begünstigen ^{8, 33}.

Diese Arbeit untersucht insbesondere, in welchem Maße die Clearance von Modelltoxinen durch Steigerung oder Senkung der Flussgeschwindigkeit des Dialysatkreislaufes beeinflusst werden kann. Dabei soll die Momentanclearance der Filter und Adsorber des MARS- Verfahrens für mehrere albumingebundene und wasserlösliche Einzelsubstanzen in Abhängigkeit von der Flussgeschwindigkeit des Dialysatkreislaufes dargestellt werden. Durch Vorarbeiten wurde in vitro eine Abhängigkeit der Ammoniakclearance von der Dialysatflussrate beschrieben ³⁷. Vergleiche bezüglich der unter wechselnden Dialysatflüssen erzielten Clearanceraten bei der Anwendung einer Bikarbonat- und Albumindialyse oder innerhalb von Kreislaufversuchen konnten, wie in der vorliegenden Arbeit beschrieben, in den Literaturdatenbanken bislang in Bezug auf die Albumindialyse mit extrakorporalen Leberunterstützungsverfahren nicht gefunden werden. Ebenso

wurde ein unmittelbarer Vergleich der Clearanceraten und deren Änderungen unter Anwendung von Flussraten der kontinuierlichen Dialyseverfahren der Akutmedizin und Flussraten der intermittierenden Dialyseverfahren, wie er in dieser Arbeit vorliegt, nicht aufgeführt.

In den vorangegangenen Arbeiten kam bislang das Einkompartimentmodell zum Einsatz, welches durch eine fehlende Nachdosierung von Modelltoxinen an seine Grenzen stieß und nur eine limitierte Betrachtung von Clearanceraten für eiweißgebundene und wasserlösliche Toxine ermöglichte. Die Entwicklung eines Mehrkompartimentmodells mit Nachdosierungsrate durch Szyszkowitz erlaubte durch Nachdosierung der Modelltoxine, die im Leberversagen endogen nachgebildet werden, die realitätsnähere Untersuchung der Clearance unter dem Einfluss unterschiedlicher Dialysatflussraten an der zweiten Filterkomponente des MARS- Verfahrens. Die Erforschung der Auswirkungen variiert Dialysatflussraten ist wichtig, da durch das Verhalten von Modelltoxinen während des Dialysevorganges präklinische Erkenntnisse geliefert werden, die wiederum für die Weiterentwicklung neuer Leberersatzsysteme oder deren Einzelkomponenten notwendig sind. So kann eine Innovation der Dialysemembranen oder neuer Dialyseprinzipien nur mit Hilfe von in- vitro- Versuchen realisiert werden.

4.1 Auswertung der Gegenüberstellung der Standard- und Albuminversuchsreihe

4.1.1 Ammoniak in der Standard- und Albuminversuchsreihe

Die Ammoniakclearance über dem Aktivkohleabsorber und dem Anionenaustauscher war sowohl unter Bikarbonat- als auch unter Albumindialyse vernachlässigbar und hat daher keinen Eingang in die Diskussion gefunden. Ammoniak wurde nur effektiv durch Dialysevorgänge über dem MARS- und Diaflux aus dem System entfernt.

4.1.1.1 Vergleich der Ammoniakclearance über dem MARSflux (PIPO)

Für Ammoniak wurde in zwei Modellansätzen (Standard- und Albumindialyse) das Eliminationsverhalten unter steigender Flussgeschwindigkeit im Dialysatkreislauf betrachtet. Dabei zeichnete sich eine starke Abhängigkeit der Ammoniakclearance von der Dialysatflussrate ab. Tendenziell war

diese sowohl unter Standardbedingungen als auch unter Albumindialyse im Bereich hoher Dialysatflussraten besser ausgeprägt als im Bereich niedriger Dialysatflussraten. Genauere Betrachtungen verdeutlichen, dass unter Anwendung von Flussraten kontinuierlicher Dialyseverfahren der Akutmedizin eine hohe Signifikanz der Ammoniakclearances zwischen 50 ml/min und 100 ml/min Dialysatfluss bestand. Für höhere Flussraten der intermittierenden Dialyseverfahren setzte sich dieser Trend fort und konnte durch signifikante Unterschiede der Ammoniakclearance zwischen 150 ml/min und 250 ml/min Dialysatfluss bestätigt werden. Durch den Einsatz von Albumin im Dialysat wurde die Membran des MARSflux offenbar so beeinträchtigt, dass die Signifikanzen zwischen den Clearances, die unter Bikarbonatdialyse für Flussraten der kontinuierlichen und intermittierenden Dialyseverfahren ermittelt wurden, nicht mehr in dem selben Maße darstellbar waren. Bei der näheren Betrachtung des Effektes der Einbringung von Dialysatalbumin war auch festzustellen, dass besonders bei niedrigen Flussraten ein negativer Einfluss der Albuminbeschichtung der Membran auf die Clearance von Ammoniak sichtbar wurde. Somit erfuhr Ammoniak unter Albumindialyse eine Beeinträchtigung seiner Clearance über dem MARSflux. Daraus könnte abgeleitet werden, dass sich die transportkinetischen Eigenschaften der Membran des MARSflux ausgehend von der Dialysatseite durch den Prozess des „Membranfowlings“ negativ beeinflusst wurden. Hierbei kommt es besonders innerhalb der ersten Minuten der Versuche zu Verklebungen der Dialysemembran aufgrund von Ablagerungen von Albuminmolekülen und proteinaffinen Substanzen. Durch diese Prozesse nimmt die Clearanceleistung über der jeweiligen Membran, in diesem Falle über dem MARSflux, ab ^{90, 107}.

4.1.1.2 Vergleich der Ammoniakclearance über dem Diaflux (M1M2)

Für Ammoniak wurde gezielt geprüft, ob die Effekte eines höheren Dialysatflusses auf die Clearanceraten auch durch die Betrachtung der Ebene des zweiten Dialysators nachweisbar sind. Dabei zeigte sich auch über dem Diaflux eine kontinuierliche Zunahme der Ammoniakclearances unter steigenden Dialysatflussraten. Diese Beobachtungen konnten sowohl unter Bikarbonat- als auch unter Albumindialyse beschrieben werden und bestätigen somit das Ergebnis, welches sich bereits für die Ammoniakclearance über dem MARSflux aufgezeigt hatte.

4.1.2 Harnstoff in der Standard- und Albuminversuchsreihe

Der Aktivkohleadsorber und der Anionenaustauscher waren weder unter Bikarbonat- noch unter Albumindialyse effektiv an der Entfernung des Harnstoffes aus dem System beteiligt. Aus diesem Grund waren die gemessenen Clearanceraten klinisch nicht von Bedeutung und wurden nicht in die Diskussion aufgenommen.

4.1.2.1 Vergleich der Harnstoffclearance über dem MARSflux (PIPO)

Der Vergleich der Harnstoffclearance bestätigte die Tendenz, die sich bereits für andere wasserlösliche Substanzen aufgezeigt hatte. Mit steigenden Dialysatflüssen waren deutlich höhere Clearancewerte erzielbar. Im Speziellen fielen die Unterschiede der Clearancewerte jedoch weniger signifikant aus als für Ammoniak oder Kreatinin. Dabei stellten sich für beide Versuchsreihen, d. h. für die Dialyse mit und ohne Albumin, die Harnstoffclearance unter Flussraten der kontinuierlichen Dialyse der Akutmedizin als schlechter heraus als die Clearanceraten, die unter intermittierender Dialyse mit hohen Flussraten erzielt wurden. Der Einsatz von Albumin wiederum beeinflusste die Clearance von Harnstoff im gleichen Sinne wie die von Ammoniak, allerdings waren in diesem Fall die Unterschiede der Clearanceraten nicht signifikant ausgeprägt. Somit war der Prozess des „Membranfowlings“ auch am Beispiel der Harnstoffclearance nachweisbar.

4.1.2.2 Vergleich der Harnstoffclearance über dem Diaflux (M1M2)

Die Ergebnisse der Clearancebestimmung über dem MARSflux lassen sich durch Messungen am zweiten Dialysator (M1M2) bestätigen. Die Harnstoffclearance über dem Diaflux verlief in beiden Modellansätzen, d. h. mit und ohne Albumindialyse, kontinuierlich steigend.

4.1.3 Kreatinin in der Standard- und Albuminversuchsreihe

Die Kreatininclearance über dem Anionenaustauscher war sowohl unter Bikarbonat- als auch unter Albumindialyse vernachlässigbar und hat daher keinen Eingang in die Diskussion gefunden.

4.1.3.1 Vergleich der Kreatininclearance über dem MARSflux (PIPO)

Für das Kreatinin war die Tendenz der Clearanceverbesserung unter steigenden Flussraten im Dialysatkreislauf für die Darstellung intermittierender Kurzzeitdialyseverfahren nicht mehr im selben Maße ausgeprägt, wie es bei den Testsubstanzen Ammoniak und Harnstoff der Fall war. Betrachtet man die Kreatininclearance unter Bikarbonat- und Albumindialyse, so sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den erzielten Clearances unter Steigerung der Flussraten, ausgehend von Geschwindigkeiten der kontinuierlichen Dialyseverfahren der Akutmedizin auf Geschwindigkeiten der intermittierenden Verfahren, ableitbar. Dafür lag im Vergleich der Standard- und der Albuminversuchsreihe in erstgenannter die Kreatininclearance über dem MARSflux durchgängig signifikant höher als unter Anwendung von Albumindialysat. Die Ursache für den Clearanceunterschied unter Albumindialyse könnte in dem Mechanismus der Membranverklebung, dem „fowling“, im Bereich der MARSflux- Membran zu suchen sein. Ebenso könnten, wie an der MARSflux- Membran, „fowling- Prozesse“ an dem zweiten Dialysator, dem Diaflux, auftreten und sich rückwirkend in einschränkendem Maße auf die Clearanceleistung des MARSflux auswirken.

4.1.3.2 Vergleich der Kreatininclearance über dem Diaflux (M1M2)

Im Gegensatz zu annähernd gleich bleibenden Clearancewerten über dem MARSflux war über dem Diaflux die Steigerung der Dialysatflussrate mit einer wesentlichen Erhöhung der Kreatininclearance verbunden. Dieser Effekt konnte ohne und mit Albumindialyse beobachtet werden, wobei unter Anwesenheit von Albumin im MARS- Kreislauf die Kreatininclearance über dem zweiten Filter vermindert wurde. Hierfür könnten Verklebungsprozesse der MARSflux- Membran und somit ein mangelndes Kreatininangebot im Kreislauf und die daraus folgend scheinbar geringere Clearanceleistung des Diaflux verantwortlich sein.

Rückblickend macht die steigende Tendenz der Clearanceraten über dem Diaflux eine Auswirkung auf den Clearanceabfall über dem MARSflux, wie in Abschnitt 4.1.3.1 vermutet, unwahrscheinlich. Die Überlegungen werden durch den Sachverhalt gestützt, der das „Membranfowling“ auf der Blutseite des Diaflux bei der Albumindialyse im MARS- Kreislauf als unwesentlich beschreibt und daher diesen Prozess als Ursache der abnehmenden Clearanceleistung

des MARSflux nicht plausibel erscheinen lässt. Die niedrigen Ausgangswerte der Kreatininclearance über dem Diaflux im Vergleich zu denen des MARSflux lassen sich mit der Elimination des Kreatinins über den ersten Filter (MARSflux) und dem Adsorberelement Aktivkohle begründen, was dazu führt, dass eine geringere Menge an Substanz in den MARS- Kreislauf gelangt und am zweiten Filter zur Entfernung bereit steht.

4.1.3.3 Vergleich der Kreatininclearance über dem Aktivkohleadsorber (M2M3)

Die Kreatininclearance über dem Aktivkohleadsorber nahm mit zunehmender Flussrate im Dialysatkreislauf ab. Dies galt sowohl für die Versuchsreihen der Standard- als auch für die der Albumindialyse. Begründung findet dieser Prozess in der erhöhten Entfernung des Kreatinins über dem Diaflux (M1M2) mit steigenden Flussgeschwindigkeiten über diesem Filter und dem daraus resultierenden quantitativ geringeren Anfluten der Substanz am Aktivkohleadsorber.

Unter Verwendung von Albumindialysat im MARS- Kreislauf lag die Kreatininclearance signifikant unter den Werten, welche mit der Bikarbonatdialyse erreicht wurden. Erklärung für die sinkende Aktivkohleclearance liefert der geringere Eintritt des Kreatinins über die MARSflux- Membran in den Kreislauf, welcher letztendlich zu einer niedrigeren zirkulierenden Substanzmenge führt.

Als wichtige Erkenntnis konnte ebenfalls hervorgehoben werden, dass Kreatinin nicht nur allein durch Dialyseprozesse über den Diaflux, sondern auch über Adsorptionsvorgänge am Aktivkohlefilter aus dem MARS- Kreislauf entfernt wurde. Somit konnte verdeutlicht werden, dass Kreatinin als Modelltoxin für die Untersuchung der Effektivität der reinen Dialysefrequenz im MARS- Kreislauf ungeeignet ist.

4.1.4 Gallensäure in der Standard- und Albuminversuchsreihe

Über dem MARSflux, dem Aktivkohleadsorber und dem Anionenaustauscher konnte unter Bikarbonatdialyse keine Gallensäureclearance ermittelt werden. Daher war das Standardversuchsmodell im Gegensatz zur Albumindialyse im Hinblick auf eine effektive Entfernung der Testsubstanz nicht heranziehbar. Die Clearance über dem Diaflux war sowohl unter Bikarbonat- als auch unter Albumindialyse vernachlässigbar und fand daher keinen Eingang in die

folgende Betrachtung.

4.1.4.1 Vergleich der Gallensäureclearance über dem MARSflux (PIPO)

Tendenziell schien die Clearance für Gallensäuren über dem MARSflux mit zunehmendem Fluss im Dialysatkreislauf abzunehmen. In beiden Modellen (Dialyse mit und ohne Albumin) war die Abnahme der Gallensäureclearance jedoch nicht durch signifikante Unterschiede zwischen den Einzelwerten der Clearance hervorzuheben. Als mögliche Ursache wäre die zunehmende Backfiltration über dem MARS- Filter zu beachten. Backfiltration in der Hämodialyse beschreibt den Übertritt von Dialysatbestandteilen in das Blutkompartiment unter der Anwendung von hohen Dialysatflüssen und die damit bestehende Möglichkeit des Eindringens von gram- negativen Bakterien und zytokin- induzierenden Substanzen in den Patientenkreislauf ^{95, 145}. Durch das Gegenstromprinzip, wie es auch bei der Albumindialyse des MARS- Verfahrens zum Einsatz kommt, wird ein Blut- Dialysat- Druckgradient aufgebaut, der am Bluteingang von innen nach außen und am Blutausgang von außen nach innen gerichtet ist. Bei hohen Zirkulationsgeschwindigkeiten im zweiten Dialysatkreislauf kann dieser Druckgradient dazu führen, dass der Toxinübertritt von Blutalbumin zu Dialysatalbumin nur noch gestört stattfindet und nur noch in stark eingeschränktem Maße besteht, da die eine oder die andere Komponente von der Membran weggespült wird. Zusätzlich können Ablagerungen den Membranprozess stören. Diese lagern sich in Abhängigkeit der Richtung des konvektiven Stoffstromes am Bluteingang auf der Innenseite, am Blutausgang auf der Außenseite der Filtermembran ab. Die transportkinetischen Vorgänge werden dadurch behindert und die Clearance von toxischen Substanzen wird maßgeblich reduziert. Proteinaffine, höhermolekulare Substanzen, wie BSP, Gallensäuren oder unkonjugiertes Bilirubin, werden noch stärker als wasserlösliche niedermolekulare Substanzen, wie z.B. Ammoniak, Kreatinin und Harnstoff, an ihrem Durchlauf durch die Membran behindert.

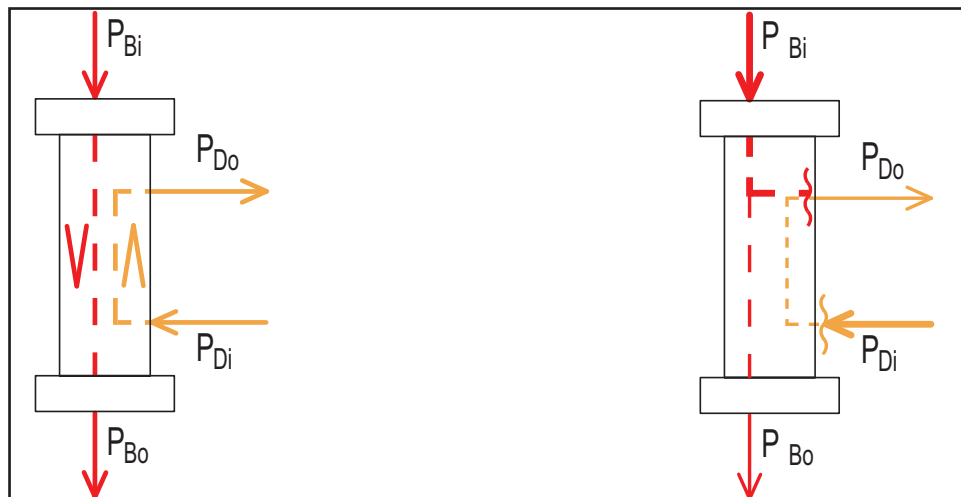


Abbildung 3: Links: Schematische Darstellung der Druckverhältnisse am MARSflux (PIPO). Mit P_{Bi} (Druck Bluteingang) $>$ P_{Bo} (Druck Blutausgang) und P_{Di} (Druck Dialysateingang) $>$ P_{Do} (Druck Dialysatausgang). Rechts: Schematische Darstellung der Backfiltration über dem MARSflux (PIPO) mit Ausbildung von Ablagerungen, welche sich am Bluteingang auf der Innenseite und am Blutausgang auf der Aussenseite der Membran in Abhängigkeit des konvektiven Stofftransportes ausbilden.

4.1.4.2

Vergleich der Gallensäureclearance über dem Aktivkohleadsorber (M2M3)

Über dem Aktivkohleadsorber fand sich in Analogie zum MARSflux eine Abnahme der Gallensäureclearance mit Erhöhung der Dialysatflussrate am zweiten Filter. Diese Tendenz ließ sich durch einen Ausreißerwert bei 250 ml/min Flussgeschwindigkeit jedoch nur vermuten. Ursächlich hierfür könnte der Prozess der Backfiltration am MARSflux sein, der zu einer geringeren Gallensäureclearance bei steigender Flussrate im Dialysatkreislauf führt (siehe Abschnitt 4.1.4.1). Ein geringerer Übertritt von Gallensäuren in den MARS- Kreislauf könnte dabei den scheinbaren Clearanceverlust über dem Aktivkohleadsorber vortäuschen.

4.1.4.3

Vergleich der Gallensäureclearance über dem Anionenaustauscher (M3M4)

- Aus dem Verhalten der Clearancewerte der Gallensäuren über dem Anionenaustauscher konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass durch diese Komponente des MARS- Kreislaufes keine effektive Entfernung der
- 4.1.5** Testsubstanz gegeben war und die numerische Clearance vernachlässigbar und somit klinisch nicht relevant ist.

Bromosulfophthalein in der Standard- und Albuminversuchsreihe

- Über dem MARSflux und dem Anionenaustauscher konnte unter Bikarbonatdialyse keine BSP- Clearance ermittelt werden. Daher war das Standardversuchsmodell im Hinblick auf eine effektive Entfernung der Testsubstanz nicht heranziehbar. Die Clearance über dem Diaflux und dem
- 4.1.5.1** Aktivkohleadsorber war sowohl unter Bikarbonat- als auch unter Albumindialyse vernachlässigbar und fand daher keinen Eingang in die Diskussion.

Vergleich der BSP- Clearance über dem MARSflux (PIPO)

- In der Albuminversuchsreihe konnten keine signifikanten Auswirkungen auf die BSP- Clearance über dem MARSflux unter Steigerung der Flussgeschwindigkeiten im Dialysatkreislauf ermittelt werden. Es zeichnete sich jedoch auch ab, dass höhere Clearancewerte für BSP bei niedrigeren Dialysatflüssen mit Geschwindigkeiten der kontinuierlichen Dialyseverfahren der Akutmedizin zu verzeichnen waren. Dieser Effekt kann, wie bereits bei den Gallensäuren diskutiert, auf den Prozess der Backfiltration zurückzuführen sein, bei dem es unter hohen Dialysatflussraten durch Ablagerungsprozesse von blutseitigen Eiweißen des Patientenkreislaufes und dialysatseitigen
- 4.1.5.2** Albuminmolekülen an die Membran des MARSflux zu einer Verschlechterung der Clearanceleistung über diesem Filter kommt (siehe Abschnitt 4.1.4.1).

Vergleich der BSP- Clearance über dem Anionenaustauscher (M3M4)

Über dem Anionenaustauscher konnten sowohl unter Einsatz niedriger Dialysatflussraten der kontinuierlichen Verfahren der Akutmedizin als auch unter gesteigerten Flussgeschwindigkeiten der intermittierenden Dialyseverfahren hohe Clearancewerte für BSP ermittelt werden. Eine schrittweise Erhöhung der Flussrate hatte dabei keine signifikante Änderung der Clearance zur Folge, was verdeutlicht, dass die Elimination von BSP über dem Anionenaustauscher

- 4.1.6** unabhängig von der Höhe der Dialysatflussrate stattfindet. Die Ergebnisse bestätigen zurückliegende Arbeiten, in denen der Anionenaustauscher als Hauptort für die BSP- Elimination benannt wurde ¹⁵¹.

Unkonjugiertes Bilirubin in der Standard- und Albuminversuchsreihe

Über dem MARSflux und dem Anionenaustauscher konnte unter Bikarbonatdialyse keine Clearance für unkonjugiertes Bilirubin ermittelt werden. Daher war das Standardversuchsmodell im Hinblick auf eine effektive Entfernung der Testsubstanz nicht heranziehbar. Die Clearance über dem Diaflux und dem Aktivkohleadsorber war sowohl unter Bikarbonat- als auch

- 4.1.6.1** unter Albumindialyse vernachlässigbar und fand daher keinen Eingang in die Diskussion.

Vergleich der Clearance des unkonjugierten Bilirubins über dem MARSflux (PIPO)

Aus dem Verhalten der Clearancewerte des unkonjugierten Bilirubins über dem MARSflux konnte die Erkenntnis gewonnen werden, dass durch diesen Filter des MARS- Kreislaufes keine effektive Entfernung der Testsubstanz gegeben war, da die numerische Clearance klinisch bedeutungslos ausfiel. Auf der einen Seite ist die starke reversible Bindung des unkonjugierten Bilirubins an das Albuminmolekül als Ursache für die minimale Entfernung aus dem Kreislauf und die eingeschränkte Clearanceleistung zu nennen ¹⁶². Da aber bei hohen Dialysatflüssen die Clearances für unkonjugiertes Bilirubin fast ausschließlich Mittelwerte unter Null aufzeigten, kann auch der Prozess der Backfiltration über dem MARSflux, der zu limitierenden Membraneigenschaften durch Verklebungsprozesse durch Albuminmoleküle und Bluteiweiße führt,

- 4.1.6.2** ebenfalls als mögliche Begründung für schlechte Clearanceraten herangezogen werden.

Vergleich der Clearance des unkonjugierten Bilirubins über dem Anionenaustauscher (M3M4)

Infolge einer nicht relevanten Gesamtclearance des unkonjugierten Bilirubins über dem MARSflux und dem daraus resultierenden Minderangebot im Mittelkreislauf fielen auch die Daten über dem Anionenaustauscher klinisch nicht relevant aus. Durch die im Abschnitt 4.1.6.2 erwähnte Backfiltration und

- 4.2 die daraufhin verschlechterte Membrandurchlässigkeit für Substanzen kann deren Übertritt in den MARS- Kreislauf behindert sein und das beschriebene
- 4.2.1 Minderangebot im Mittelkreislauf entstehen.

Auswertung der Rezirkulationsversuche

Vergleich der Clearance wasserlöslicher Modelltoxine über dem MARSflux (PIPO)

Mit Hilfe dieser Versuchsanordnung konnten die Ergebnisse, die anhand der Standard- und Albuminversuchsreihe erzielt wurden, bestätigt werden. Tendenziell zeigte sich, wenn auch nicht durch statistisch signifikante

- 4.2.2 Werte gestützt, dass Ammoniak, Harnstoff und Kreatinin in einem isolierten Dialysesystem streng flussratenabhängig aus dem Kreislauf entfernt wurden.

Vergleich der Clearance albumingebundener Modelltoxine über dem MARSflux (PIPO)

Die Intention der Rezirkulationsversuche bestand für albumingebundene Substanzen wie Bromsulfophthalein, Gallensäuren und Bilirubin darin, zu überprüfen, ob eine Steigerung der Flussrate des Albumindialysates einen Effekt auf die Clearanceleistung des MARSflux hat. Durch die Betrachtung der Ebene dieses ersten Filters sollte gezielt kontrolliert werden, ob es, wie bereits in der Standard- und Albuminversuchsreihe beschrieben, durch den Prozess der Backfiltration zu einer Einschränkung der Clearanceleistung über dem MARSflux kommt. Dabei zeigte sich bis auf eine Ausnahme die Tendenz auf, dass durch eine Steigerung der Flussrate des Dialysatalbumins die Clearance von eiweißgebundenen Substanzen erhöht werden kann. Diese Beobachtungen vollzogen sich zum überwiegenden Teil innerhalb der ersten 30 Minuten der Versuche. Im weiteren Verlauf konnten keine signifikanten Daten erhoben werden, da es in dem geschlossenen System über die Zeit zu einem Konzentrationsausgleich kam. So konnte für Bromsulfophthalein eine signifikante Zunahme der Clearance über dem MARSflux bei Steigerung der Flussrate des Albumindialysates von 40 ml/min auf 250 ml/min bestätigt werden. Gleiche Ergebnisse wurden für Gesamt- und konjugiertes Bilirubin ermittelt. Auch für diese Modelltoxine resultierte eine Erhöhung der Dialysatflussrate von 120 ml/min auf 250 ml/min für Gesamtbilirubin und von 40 ml/min auf 250 ml/min im Falle des konjugierten Bilirubins in einem signifikanten Zuwachs

der Clearanceleistung. Lediglich für unkonjugiertes Bilirubin konnte durch seine generell schlechte Entfernbarekeit, welche bereits im Abschnitt 4.1.6.1 beschrieben wurde, auch in den Rezirkulationsversuchen keine wesentlichen Einflüsse einer Steigerung der Flussrate des Albumindialysates auf die Clearanceraten sichtbar gemacht werden.

Zwar kam es unter höheren Flussraten des Albumindialysates auch in den Rezirkulationsversuchen zu einer Backfiltration über die Membran des MARSflux, dennoch wurde ihr Effekt auf die Clearanceleistung des Filters aufgewogen, indem durch den schnelleren Fluss auch quantitativ mehr gereinigtes Albumin zur Aufnahme von Toxinen zur Verfügung stand. Somit konnte auch für eiweißgebundene Substanzen eine flussratenabhängige Elimination aufgezeigt werden.

4.3 Fazit

Aus den Ergebnissen der Standard- und Albuminversuchsreihe kann geschlossen werden, dass Kreatinin als Substanz für die Beurteilung der Effektivität der Dialysatflussrate auf die Elimination von Toxinen im MARS-Verfahren nicht geeignet ist, da es wesentlich auch über den Aktivkohlefilter entfernt wurde.

Harnstoff und Ammoniak wurden deutlich erkennbar über den Diaflux entfernt. Hierbei konnte verdeutlicht werden, dass eine höhere Dialysatflussrate zu einer effektiveren Clearance für wasserlösliche Substanzen führt.

Eiweißgebundene Substanzen wurden bei hohen Flussraten im zweiten Dialysatkreislauf scheinbar nicht besser entfernt. Im Gegenteil scheint ein höherer Dialysatfluss mit geringerer Clearance über dem MARSflux verbunden zu sein. Diese könnte maßgeblich mit einer Verstärkung der Backfiltration über diesem Filter erklärt werden. Der Prozess der Backfiltration führt zu einer Verminderung des diffusiven Stoffaustausches zu Gunsten des konvektiven Stoffaustausches. Letzterer ist für albumingebundene Substanzen aber bei albuminundurchlässiger Membran, wie sie im MARS- Kreislauf Anwendung findet, nicht wirksam. Im Gegenteil könnte hier eine verstärkte Konvektion eher zu Verklebungen der Membran und damit zu einer Verschlechterung des Transportes albumingebundener Substanzen führen. Bei einer isolierten Erhöhung des Flusses im sekundären Dialysatkreislauf ist die Backfiltration nicht durch stärkeren Albuminfluss im MARS- Kreislauf begleitet.

Die Rezirkulationsversuche mit variierten Albuminkreislaufflussraten haben allerdings gezeigt, dass der negative Einfluss der Backfiltration durch eine parallele Erhöhung des Dialysatalbuminstromes mehr als kompensiert werden kann. Hier überwiegt der positive Effekt einer raschen Bereitstellung frischer Albuminmoleküle mit freien Bindungsstellen über die Membranbeschichtungen, die sich beim Prozess der Backfiltration aufbauen und hinderlich am Stoffaustausch wirken könnten.

Fehlerbetrachtung

Für die verschiedenen Versuchsreihen wurden die unterschiedlichen Ansätze der Testsubstanzen jeweils vor Beginn der Experimente frisch bereitgestellt oder aufgrund der großen Mengen, die für mehrere Versuchsreihen benötigt wurden, am Vorabend angemischt und anschließend gekühlt aufbewahrt. Bei diesen Vorgängen muss neben systematischen und zufälligen Fehlern beim Abmessen der Volumina und der Testsubstanzen auch auf die eingeschränkte Stabilität des Bilirubins hingewiesen werden. Weiterhin sind im Rahmen der Versuchsvorbereitungen zufällige und systematische Fehler beim Pipettieren und Herstellen der Eichkurven zu nennen.

Die laborchemische Datengewinnung durch spektrophotometrische Messungen kann durch Prozesse des Einfrierens und Auftauens der Proben wie auch durch Einflüsse auf die Testsubstanzen durch im Albumindialysat vorhandene Stabilisatoren gestört werden.

Die Berechnung der Clearancewerte erfolgte zu den Versuchen der Standard- und Albuminversuchsreihe sowie den Kreislaufversuchen anhand der Konzentrationen der jeweiligen Testsubstanz. Durch Ausreißer können Schwankungen der Clearancemittelwerte zu abweichenden Ergebnissen führen.

Da die Clearanceberechnungen auf die Ermittlung der Momentanclearance beschränkt wurden, können sich besonders im Bereich hoher Flussraten, mit nur geringen Konzentrationsänderungen über den einzelnen Komponenten (MARSflux, Diaflux, Aktivkohleadsorber, Anionenaustauscher), welche sich zusätzlich innerhalb des Messfehlers befinden, Probleme bei der Kalkulation ergeben.

Zu guter Letzt spielt die beschränkte Anzahl an Einzelexperimenten pro Versuchsreihe (drei Einzelexperimente pro Standard- und Albuminversuchsreihe sowie Rezirkulationsversuch unter der jeweiligen Flussrate im Dialysatkreislauf)

5 Zusammenfassung

Bislang stellte die Lebertransplantation die einzige effektive Methode zur Behandlung des fulminanten Leberversagens dar. Die hohen Morbiditätszahlen, der Mangel an Spenderorganen und die hohen Kosten limitieren diese Therapiemöglichkeit. Die Intention der Entwicklung alternativer Verfahren bestand darin, die Funktion der ausgefallenen Leber in weiten Teilen zu ersetzen, um so die Zeit bis zum Empfang eines Spenderorgans zu überbrücken oder die Regeneration der Leber zu ermöglichen. Im Leberversagen folgt dem Ausfall der exkretorischen Entgiftungsfunktion eine Akkumulation von Toxinen, welche die Integrität zahlreicher Stoffwechselwege, regulatorischer Funktionen und Organsysteme schädigt. Gleichzeitig wird die Regeneration der Leber verhindert und die hepatozellulären Defekte durch endogen neu produzierte und in den Kreislauf nachgelieferte Toxine verstärkt. Mit dem Ziel, diesen circulus vitiosus zu durchbrechen wurden verschiedene Ansätze zu extrakorporalen Detoxikationsverfahren entwickelt. Von den derzeit im klinischen Einsatz befindlichen Leberunterstützungsverfahren stellt das Molecular Adsorbent Recirculating System das am meisten verbreitetste Verfahren dar. Viele der im Leberversagen akkumulierenden Toxine sind eiweißgebunden und daher der Elimination über die im MARS- Verfahren eingesetzte Albumindialyse zugänglich. Parallel zu diesem Prozess erfolgt die Entfernung wasserlöslicher Toxine gegen ein Standarddialysat.

Ziel dieser Arbeit war es, in einem in- vitro- Modell des MARS- Verfahrens

- den Einfluss des Einsatzes geänderter Dialysatmedien
(Standardbikarbonat- und Albumindialyse)
und
- den Einfluss variierten Flussgeschwindigkeiten im Dialysatkreislauf
auf die Effektivität der Clearanceraten über den Filter- und Adsorbereinheiten
zu überprüfen.

Über mögliche Unterschiede zwischen den verwendeten Flussraten im Dialysatkreislauf bezüglich der Auswirkung auf die Clearanceraten konnten in der Literatur keine Hinweise gefunden werden. Eine wesentliche Frage bei der Optimierung der MARS- Einheit war, ob sich bei der Anwendung von niedrigen Flussraten der kontinuierlichen Dialyseverfahren der Akutmedizin gegenüber hohen Flussgeschwindigkeiten der intermittierenden Dialyseverfahren, Unterschiede bezüglich der Entfernung von Modelltoxinen aufzeigen lassen.

Aus den Versuchen am in- vitro- Modell des MARS- Verfahrens konnten dazu folgende Erkenntnisse gewonnen werden:

Aufgrund der Wasserlöslichkeit der Modellschubstanzen Ammoniak, Harnstoff und Kreatinin erfolgte unter Bikarbonatdialyse eine signifikant bessere Clearance aus dem MARS- Kreislauf als unter Albumindialyse. Die Standard- und Albuminversuchsreihen verdeutlichten, dass unter Bikarbonatdialyse die Entfernung wasserlöslicher Substanzen flussratenlimitiert war. Dabei konnte gezeigt werden, dass durch Steigerung der Flussgeschwindigkeit im Dialysatkreislauf die Elimination wasserlöslicher Modelltoxine verbessert wurde. Auf der anderen Seite konnten nur mit der Albumindialyse eiweißgebundene Substanzen wie Gallensäure, BSP und Bilirubin effektiv aus dem Patientenkreislauf entfernt werden. Allerdings hatte vor allem unter niedrigen Flussraten der Wechsel des Dialysatmediums vom Bikarbonat zum Albumin durch den Prozess des „Membranfowlings“ großen Einfluss auf die Effektivität der Clearance aller untersuchten Modelltoxine. Ursächlich hierfür war die Ausbildung von Ablagerungen an der Dialysatseite der Filtermembranen. Diese schränkten den Übergang von blutseitigen Toxinen an das Albumindialysat ein und führten so zu einer Verringerung der Clearance für wasserlösliche und albumingebundene Substanzen.

Auch unter Anwendung hoher Flussgeschwindigkeiten im Dialysatkreislauf wurde unter Albumindialyse eine Abnahme der Clearanceraten erfasst. Diese Beobachtung könnte durch den Prozess der Backfiltration begründet sein. Dabei kann es unter hohen Zirkulationsgeschwindigkeiten zu einer Zunahme konvektiver Stofftransportprozesse und folglich zu Verklebungen der Filtermembranen kommen. Diese führten letztendlich zur Verschlechterung des Transportes albumingebundener Substanzen über die Membran.

Auf der anderen Seite verdeutlichten die Rezirkulationsversuche, dass trotz des Prozesses der Backfiltration sehr wohl ein positiver Effekt auf die Clearance von eiweißgebundenen Substanzen durch Erhöhung der Flussgeschwindigkeit des Albumindialysates erzielt werden konnte. Bei Steigerung der Flussgeschwindigkeit stand dialysatseitig eine verhältnismäßig große Menge frischer Albuminmoleküle für die Toxinübernahme aus dem Patientenblut zur Verfügung. Diese Bereitstellung reinen Albumindialysates mit freien Bindungsstellen begünstigte die Entfernung eiweißgebundener Substanzen und wirkte der Backfiltration positiv entgegen.

Die oben genannten Modifikationen innerhalb des MARS- Verfahrens (Bikarbonat- und Albumindialyse, Flussratenvariierung des Dialysatkreislaufes)

hatten einen unterschiedlichen Einfluss auf die Effektivität der Clearance verschiedener Modelltoxine. Im Speziellen konnte aufgezeigt werden, dass die Entfernung albumingebundener Substanzen sehrwohl eine Abhängigkeit von der Dialysatflussrate aufweist und somit Berücksichtigung in der klinischen Anwendung des MARS- Verfahrens finden sollte. Zukünftigen Untersuchungen obliegt es, die komplexen Prozesse innerhalb des MARS- Verfahrens, die zu Veränderungen der Adsorber- und Filtereinheiten führten, zu untersuchen, um die Entwicklung neuer Komponenten voranzutreiben und so zukünftig die Effektivität der Albumindialyse zu steigern.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Ahboucha, S., Butterworth, R. F. „The neurosteroid system: implication in the pathophysiology of hepatic encephalopathy“. *Neurochem. Int.* 52 (2008): 575-87
- 2 Aii, S., Imamura, M. “Physiological role of sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells and their implication in the pathogenesis of liver injury“. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* 7 (2000): 40-48
- 3 Arroyo, V., Ginès, P., Gerbes, A. L., et al. “Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis“. *International Ascites Club. Hepatology* 23 (1996): 164-176
- 4 Arroyo, V., Jimenez, W. “Complications of cirrhosis II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem“. *J. Hepatol.* 32 (2000): 157-170
- 5 Ash, S. R. “Hemodiadsorption in treatment of acute hepatic failure and chronic cirrhosis with ascites“. *Artif. Organs* 18 (1994): 355-362
- 6 Ash, S. R., Carr, D. J., Blake, D. E., et al. “Effect of sorbent-based dialytic therapy with the BioLogic-DT on an experimental model of hepatic failure“. *ASAIO Journal* Vol. 39 (1993): 675-680
- 7 Banský, G., Meier, P. J., Riederer, E., Walser, H., Ziegler, W. H., Schmid, M. “Effects of the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil in hepatic encephalopathy in humans“. *Gastroenterology* 97 (1989): 744-750
- 8 Baraldi, M., Pinelli, G., Ricci, P., Zeneroli, M. L. „Toxins in hepatic encephalopathy: the role of the synergistic effect of ammonia, mercaptans and short chain fatty acids“. *Arch. Toxicol. Suppl.* 7 (1984): 103-105
- 9 Bartels, H., Bohmer, M., Heierli, C. “Serum creatinine determination without protein precipitation.“ *Clin. Chim. Acta.* 37 (1972): 193-197

- 10 Bengtsson, F. "Round table discussion on brain monoamines: some personal reflections". In: Bengtsson, F., Jeppsson, B., Almdal, T., Vilstrup, H. (eds.). Progress in hepatic encephalopathy and metabolic nitrogen exchange. CRC Press (Boca Raton), 1991: 233-239
- 11 Bengtsson, F., Bugge, M., Vagianos, C., Jeppsson, B., Nobin, A. "Brain serotonin metabolism and behaviour in rats with carbon- tetrachloride induced liver cirrhosis". Res. Experiment. Med. 187 (1987): 429-438
- 12 Bender, A. S., Norenberg, M. D. "Effect of ammonia on L-glutamate uptake in cultured astrocytes". Neurochem. Res. 21 (1996): 567-573
- 13 Bergeron, M., Reader, T. A., Pomier-Layrargues, G., Butterworth, R. F. „Monoamines and metabolites in autopsied brain tissue from cirrhotic patients with hepatic encephalopathy“. Metab. Brain. Dis. 4 (1989): 169-176
- 14 Bergeron, M., Swain, M. S., Reader, T. A., Grondin, L., Butterworth, R. F. "Effect of ammonia on brain serotonin metabolism in relation to function in the porto-caval shunted rat". J. Neurochem. 55 (1990): 222-229
- 15 Bernuau, J., Goudeau, A., Poynard, T., Dubois, F., Lesage, G., Yvonnet, B., Degott, C., Bezeaud, A., Rueff, B., Benhamou, J. P. "Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B". Hepatology 6 (1986): 648-651
- 16 Bilzer, M., Roggel, F., Gerbes, A. L. "Role of Kupffer cells in host defence and liver disease". Liver Int. 26 (2006): 1175-1186
- 17 Bismuth, H., Samuel, D., Castaing, D., Adam, R., Saliba, F., Johann, M., Azoulay, D., Ducot, B., Chiche, L. "Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience". Ann. Surg. 222 (1995): 109-119
- 18 Blei, A. T. "Fulminant hepatic failure". In: BR Bacon, B. R. And DiBesceglie, A. M. (eds.). Liver Disease: Diagnosis and management. New York: Churchill Livingstone, 2000: 282-293

- 19 Blonde-Cynober, F., Aussel, C., Cynober, L. "Abnormalities in branched-chain amino acid metabolism in cirrhosis: influence of hormonal and nutritional factors and direction for future research". Clin. Nutr. 18 (1999): 5-13
- 20 Blom, H. J., Ferenci, P., Grimm, G., Yap, S. H., Tangermann, A. "The role of methanethiol in the pathogenesis of hepatic encephalopathy". Hepatology 13 (1991): 445-454
- 21 Butterworth, R. F. „Pathophysiology of hepatic encephalopathy: The concept of synergism“. Hepatol. Res. 38 (2008): 116-121
- 22 Butterworth, R. F. "Pathophysiology of hepatic encephalopathy: the ammonia hypothesis revisited". In: Bengtsson, F., Jeppsson, B., Almdal, T., Vilstrup, H. (eds.). Hepatic encephalopathy and metabolic nitrogen exchange. CRC Press (Boca Raton), 1991: 9-24
- 23 Butterworth, R. F. „Role of circulating neurotoxins in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: potential for improvement following their removal by liver assist devices“. Liver Int. 23 (2003): 5-9
- 24 Butterworth, R. F. "Thiamine deficiency-related brain dysfunction in chronic liver failure". Metab. Brain. Dis. 24 (2009): 189-196
- 25 Cabré, E., Periago, J. L., Gonzalez, J., Gonzalez-Huix, F., Abad- Lacruz, A., Gil, A., Sanchez-Medina, F., Esteve-Comas, M., Fernandez-Banares, F., Planas, R., Gassull, M. A. "Plasma polyunsaturated fatty acids in liver cirrhosis with or without chronic hepatic encephalopathy: a preliminary study". J. Parenter. Enter. Nutr. 16 (1992): 359-363
- 26 Camus, C., Lavoue, S., Gacouin, A., Le Tulzo, Y., Lorho, R., Boudjema, K., Jacquelinet, C., Thomas, R. "Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation". Intensive Care Med. 32 (2006): 1817-1825
- 27 Canbay, A., Bechmann, L., Gerken, G. "Lipid metabolism in the liver". Z. Gastroenterol. 45 (2007): 35-41

- 28 Caraceni, P., Van Thiel, D. H. "Acute liver failure". *Lancet* 345 (1995): 163-169
- 29 Carpenedo, R., Mannaioni, G., Moroni, F. „Oxindol, a sedative tryptophan metabolite, accumulates in blood and brain of rats with acute hepatic failure“. *J. Neurochem.* 70 (1998): 1998-2003
- 30 Carter, D. C., Ho, J. X. "Structure of serum albumin". *Adv. Prot. Chem.* 45 (1994): 153-203
- 31 Catalina, M. V., Barrio, J., Anaya, F., Salcedo, M., Rincon, D., Clemente, G., Banares, R. "Hepatic and systemic haemodynamic changes after MARS in patients with acute on chronic liver failure". *Liver Int.* 23 (2003): 34-38
- 32 Catalina-Rodriguez, M. V., Banares-Canizares, R. "Artificial liver support systems: update on albumin dialysis (MARS)". *Gastroenterol. Hepatol.* 28 (2005): 453-460
- 33 Chan, H., Hazell, A. S., Desjardins, P., Butterworth, R. F. „Effects of ammonia on glutamate transporter (GLAST) protein and mRNA in cultured rat cortical astrocytes“. *Neurochem. Int.* 37 (2000): 243-248
- 34 Charlton, M. R. "Protein metabolism and liver disease". *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.* 10 (1996): 617-635
- 35 Clemmensen, J. O., Larsen, F. S., Ejlersen, E., et al. "Haemodynamic changes after high-volume plasmapheresis in patients with chronic and acute liver failure". *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 9 (1997): 55-60
- 36 Cordoba, J., Blei, A. T. "Brain edema and hepatic encephalopathy". *Semin. Liver Dis.* 16 (1996): 271-280
- 37 Cordoba, J., Blei, A. T., Mujais, S. "Determinants of ammonia clearance by hemodialysis". *Artif. Organs.* 20 (1996): 800-803

- 38 Curzon, G., Knott, P. J. "Environmental, toxicological, and related aspects of tryptophan metabolism with particular reference to the central nervous system". *CRC Crit. Rev. Toxicol.* 5 (1977): 145-187
- 39 Dbouk, N., McGuire, B. M. "Hepatic encephalopathy: A review of its pathophysiology and treatment". *Curr. Treat. Opt. Gastroenterol.* 9 (2006): 464-474
- 40 Denis, J., Opolon, P., Nusinovici, V., Granger, A., Darnis, F. „Treatment of encephalopathy during fulminant hepatic failure by haemodialysis with high permeability membrane“. *Gut.* 19 (1978): 787-793
- 41 Dennebaum, R. „Galle“. In: Thomas, L. (Hrsg.). *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik.* 5. Aufl., Frankfurt/ Main: TH- Books- Verlagsgesellschaft, 2000: 1374-1377
- 42 Dombro, R. S., Bender, A. S., Hutson, D. G., Norenberg, M. D. "Intracellular glutamine as a factor in ammonia-induced swelling". *Soc. Neurosci. Abstr.* 21 (1995): 1081
- 43 Donovan, J. P., Schafer, D. F., Shaw, B. W. Jr., Sorrell, M. F. "Cerebral oedema and increased intracranial pressure in chronic liver disease". *Lancet* 351 (1998): 719-721
- 44 Doria, C., Mandala, L., Scott, V. L., Gruttadauria, S., Marino, I. R. "Fulminant hepatic failure bridged to liver transplantation with a molecular adsorbent recirculating system: a single-center experience". *Dig. Dic. Sci.*, 51 (2006): 47-53
- 45 Doumas, B. T., Watson, W. A., Biggs, H. G. "Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green". *Clin. Chim. Acta.* 31 (1971): 87-96
- 46 Eguchi, S., Sugiyama, N., Kawazoe, Y., Kawashita, Y., Fujioka, H., Furui, J., Kanematsu, T. "Total blood exchange suppresses the early stage of liver regeneration following partial hepatectomy in rats". *Artif. Organs* 22 (1998): 847-853

- 47 Falkenhagen, D., Strobl, W., Vogt, G., Schrefl, A., Linsberger, I., Gerner, F. J., Schoenhofen, M. "Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumine bound substances". *Artif. Organs* 23 (1999): 81-86
- 48 Farruggia, B., Garcia, F., Picó, G. „Structural features of the hydroxy- and keto-disubstituted bile salts: human serum albumin binding.“ *Biochim. Biophys. Acta.* 1252 (1995): 59-68
- 49 Fausto, N. "Liver regeneration". *J. Hepatol.* 32 (2000): 19-31
- 50 Fischer, J. E., Baldessarini, R. J. "False neurotransmitters and hepatic failure". *Lancet* 2 (1971): 75-80
- 51 Fischer, L., Sterneck, M., Rogiers, X. "Liver transplantation for acute liver failure". *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 11 (1999): 985-990
- 52 Folch-Puy, E. "Importance of the liver in systemic complications associated with acute pancreatitis: the role of Kupffer cells". *J. Pathol.* 211 (2007): 383-388
- 53 Franz, H. E. „Blutreinigungsverfahren Technik und Klinik. Hämodialyse, CAPD, CCPD, Hämofiltration, Hämo-perfusion, Plasmapherese. 4. Aufl., Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1990
- 54 Freese, A., Swartz, K. J., During, M. J., Martin, J. B. "Kynurenine metabolites of tryptophan: Implications for neurologic diseases". *Neurology* 40 (1980): 691-695
- 55 García-Ayllón, M. S., Cauli, O., Silveyra, M. X., Rodrigo, R., Candela, A., Compañ, A., Jover, R., Pérez-Mateo, M., Martínez, S., Felipo, V., Sáez-Valero, J. "Brain cholinergic impairment in liver failure". *Brain* 131 (2008): 2946-2956
- 56 Gardere, J. J., Castaing, Y., Gbikpi- Benissan, G. „Haemodialysis with a high permeable membrane in the treatment of encephalopathy during fulminant hepatitis“. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 6 (1987): 423-428

- 57 Geissler, A., Lock, G., Fründ, R., Held, P., Hollerbach, S., Andus, T., Schölmerich, J., Feuerbach, S., Holstege, A. "Cerebral abnormalities in patients with cirrhosis detected by proton magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging". *Hepatology* 25 (1997): 48-54
- 58 Gerbes, A. L., Gulberg, V. "Progress in treatment of massive ascites and hepatorenale syndrome". *World J. Gastroenterol.* 28 (2006): 516-519
- 59 Gerok, W. „Metabolische Grundlagen der hepatischen Enzephalopathie“. *Internist* 26 (1985): 377-387
- 60 Ginès, P., Arroyo, V. "Hepatorenal syndrome". *J. Am. Soc. Nephrol.* 10 (1999): 1833-1839
- 61 Görg, B., Qvarthava, N., Keitel, V., Bidmon, H. J., Selbach, O., Schliess, F., Häussinger, D. „Ammonia induces RNA oxidation in cultured astrocytes and brain in vivo“. *Hepatology* 48 (2008): 567-579
- 62 Gregory, S. H., Sagnimeni, A. J., Wing, E. J. "Bacteria in the bloodstream are trapped in the liver and killed by immigrating neutrophils". *J. Immunol.* 157 (1996): 2514-2520
- 63 Grimm, G., Ferenci, P., Katzenschlager, R., Madl, C., Schneeweiss, B., Laggner, A. N., Lenz, K., Gangl, A. "Improvement of hepatic encephalopathy treated with flumazenil". *Lancet* 2 (1988): 1392-1394
- 64 Grippon, P., Le Poncin-Laffite, M., Bosch, M., et al. "Evidence for the role of ammonia in the intracerebral transfer and metabolism of tryptophan". *Hepatology* 6 (1986): 682-686
- 65 Halifeoglu, I., Gur, B., Aydin, S., Ozturk, A. "Plasma trace elements, vitamin B12, folate, and homocysteine levels in cirrhotic patients compared to healthy controls". *Biochemistry* 69 (2004): 693-696
- 66 Hamphries, B. A., Melnychuk, M., Donegan, E. J., Snee, R. D. „Automated enzymatic assay for plasma ammonia.“ *Clin. Chem.* 25 (1979): 26-30

- 67 Häussinger, D., Lauenberger, J., von Dahl, S., Ernst, T., Langer, H., Gerok, W., Hennig, J. "Proton magnetic resonance studies on human brain myo-inositol during hypoosmolarity and hepatic encephalopathy". *Gastroenterology* 107 (1994): 1475-1480
- 68 Häussinger, D., Schliess, F. "Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy". *Gut*. 57 (2008): 1156-1165
- 69 Hindfelt, B., Plum, F., Duffy, T. E. "Effect of acute ammonia intoxication on cerebral metabolism in rats with portocaval shunts". *J. Clin. Invest.* 59 (1977): 386-396
- 70 Ho, V. „Current concepts in the management of hepatopulmonary syndrome“. *Vasc. Health Risk. Manag.* 4 (2008): 1035-1041
- 71 Hofmann, A. F. "Biliary secretion and excretion in health and disease: current concepts". *Ann. Hepatol.* 6 (2007): 15-27
- 72 Holm, E., Sedlacek, O., Grips, E. "Amino acid metabolism in liver disease". *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2 (1999): 47-53
- 73 Itzhak, Y., Baker, L., Norenberg, M. D. "Characterization of the peripheral-type benzodiazepine receptor in cultured astrocytes: evidence for multiplicity". *Glia*. 9 (1993): 211-218
- 74 Itzhak, Y., Norenberg, M. D. "Ammonia-induced upregulation of peripheral-type benzodiazepine receptors in cultured astrocytes labelled with [3H]PK 11195". *Neurosci. Lett.* 177 (1994): 35-38
- 75 Itzhak, Y., Roig-Cantisano, A., Dombro, R. S., Norenberg, M. D. "Acute liver failure and hyperammonemia increase peripheral-type benzodiazepine receptor binding and pregnenolone synthesis in mouse brain". *Brain Res.* 705 (1995): 345-348
- 76 Jalan, R. "Pathophysiological basis of therapy of raised intracranial pressure in acute liver failure". *Neurochem. Int.* 47 (2005): 78-83

- 77 James, J. H., Ziparo, V., Jeppsson, B., Fischer, J. E. "Hyperammonaemia, plasma amino acid imbalance, and blood-brain aminoacid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy". *Lancet* 2 (1979): 772-775
- 78 Jayakumar, A. R., Liu, M., Moriyama, M., Ramakrishnan, R., Forbush B., Reddy, P. V., Norenberg, M. D. „Na-K-Cl Cotransporter-1 in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling“. *J. Biol. Chem.* 283 (2008): 33874-33882
- 79 Jessy, J., Mans, A. M., De Joseph, M. R., Hawkins, R. A. "Hyperammonaemia causes many of the changes found after portocaval shunting". *Biochem. J.* 273 (1990): 311-317
- 80 Jones, E. A., Basile, A. S. "Does ammonia contribute to increased GABA-ergic neurotransmission in liver failure"? *Metab. Brain. Dis.* 13 (1998): 351-360
- 81 Khashab, M., Tector, A. J., Kwo, P. Y. „Epidemiology of acute liver failure“. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 9 (2007): 66-73
- 82 Knecht, K., Michalak, A., Rose, C., Rothstein, J. D., Butterworth, R. F. "Decreased glutamate transporter (GLT-1) expression in frontal cortex of rats with acute liver failure". *Neurosci. Lett.* 229 (1997): 201-203
- 83 Knudsen, G. M., Schmidt, J., Almdal, T., Paulson, O. B., Vilstrup, H. "Passage of amino acids and glucose across the blood-brain barrier in patients with hepatic encephalopathy". *Hepatology* 17 (1993): 987-992
- 84 Koffron, A., Stein, J. A. „Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery, and posttransplant complications“. *Med. Clin.* 92 (2008): 861-888
- 85 Kramer, L. „Extrakorporale Leberunterstützungsverfahren“. In: *Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen*, 2, 2005: 13-16

- 86 Kramer, L., Gendo, A., Madl, C., Ferrara, I., Funk, G., Schenk, P., Sunder-Plassmann, G., Horl, W. H. "Biocompatibility of a cuprophane charcoal- based detoxification device in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy". Am. J. Kidney. Dis. 36 (2000): 1193-2000
- 87 Krowka, M. J. "Pulmonary manifestation of liver disease". In: Schiff, E. R., Sorrell, M. F., Maddrey, W. C. (eds.). Schiff's diseases of the liver, 8th, Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 1999: 489-502
- 88 Kundra, A., Jain, A., Banga, A., Bajaj, G., Kar, P. „Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension“. Clin. Biochem. 38 (2005): 696-699
- 89 Lahdenpera, A., Koivusalo, A. M., Vakkuri, A., Hockerstedt, K., Isoniemi, H. "Value of albumin dialysis therapy in severe liver insufficiency". Transpl. Int. 17 (2005): 717-723
- 90 Langsdorf, L. J., Zydney, A. L. „Effect of blood contact on the transport properties of hemodialysis membranes: a two- layer membrane model“. Blood Purif. 12 (1994): 292-307
- 91 Larsen, F. S., Hansen, B. A., Ejlersen, E., et al. "Cerebral blood flow, oxygen metabolism and transcranial Doppler sonography during high-volume plasmapheresis in fulminant hepatic failure". Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 8 (1996): 261-265
- 92 Lauenberger, J., Häussinger, D., Bayer, S., Gufler, H., Hennig, J., Langer, M. "Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in symptomatic and asymptomatic patients with liver cirrhosis". Gastroenterology 112 (1997): 1610-1616
- 93 Lockwood, A. H., Ginsberg, M. D., Rhoades, H. M., Gutierrez, M. T. "Cerebral glucose metabolism after portocaval shunting in the rat. Pattern of metabolism and implications for the pathogenesis of hepatic encephalopathy". J. Clin. Invest. 78 (1986): 123-131

- 94 Lockwood, A. H., Yap, E. W. H., Wong, W-H. "Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy". J. Cereb. Blood Flow Metab. 11 (1991): 337-341
- 95 Lonnemann, G. „When good water goes bad: how it happens, clinical consequences and possible solutions“. Blood Purif. 22 (2004): 124-129
- 96 Mammen, E. F. "Coagulation defects in liver disease". Med. Clin. North. Am. 78 (1994): 545-554
- 97 Mashige, F., Tanaka, N., Maki, A., Kamei, S., Yamanaka, M. "Direct spectrophotometry of total bile acids in serum". Clin. Chem. 27 (1981): 1352
- 98 Mc Candless, D. W. „Octanoic acid-induced coma and reticular formation energy metabolism“. Brain. Res. 335 (1985): 131-137
- 99 Michalak, A., Rose, C., Butterworth, J., Butterworth, R. F. "Neuroactive amino acids and glutamate (NMDA) receptors in frontal cortex of rats with experimental acute liver failure". Hepatology 24 (1996): 908-913
- 100 Mitzner, S. R. "Drain the brain: albumin dialysis for intracranial hypertension". Crit. Care Med. 34 (2006): 158-164
- 101 Mitzner, S. R., Klammt, S., Stange, J., Schmidt, R. "Albumin regeneration in liver support – comparison of different methods". Ther. Apher. Dial. 10 (2006): 108-117
- 102 Mitzner, S. R., Stange, J., Klammt, S., Risler, T., Erley, C. M., Bader, B. D., Berger, E. D., Lauchart, W., Peszynski, P., Freytag, J., Hickstein, H., Looock, J., Lohr, J. M., Liebe, S., Emmrich, J., Korten, G., Schmidt, R. "Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial". Liver Transpl. 6 (2000): 277-286
- 103 Moroni, F., Carpenedo, R., Venturini, I., Baraldi, M., Zeneroli, M.L. "Oxindol in the pathogenesis of hepatic encephalopathy". Lancet 351 (1998): 1861

- 104 Moroni, F., Lombardi, G., Carla, V., Lal, S., Etienne, P., Nair, N. P. V. "Increase in the content of quinolinic acid in cerebrospinal fluid and frontal cortex of patients with hepatic failure". J. Neurochem. 47 (1986): 1667-1671
- 105 Moroni, F., Lombardi, G., Carla, V., Pellegrini, D., Carassale, G. L., Cortesini, C. "Content of quinolinic acid and other tryptophan metabolites increases in brain regions of rats used as experimental models of hepatic encephalopathy". J. Neurochem. 46 (1986): 869-874
- 106 Moroni, F., Riggio, O., Carlà, V., Festuccia, V., Ghinelli, F., Marino, I. R., Merli, M., Natali, L., Pedretti, G., Fiaccadori, F., et al. „Hepatic encephalopathy: lack of changes of gamma-aminobutyric acid content in plasma and cerebrospinal fluid“. Hepatology 7 (1987): 816-820
- 107 Morti, S. M., Zydney, A. L. „Protein-membrane interactions during hemodialysis: effects on solute transport“. ASAIO J. 44 (1998): 319-326
- 108 Mullen, K. D., Szauter, K. M., Kaminsky-Russ, K. "Endogenous benzodiazepine activity in body fluids of patients with hepatic encephalopathy". Lancet 1 (1990): 81-83
- 109 Nolte, W., Hartmann, H., Ramadori, G. "Glucose metabolism and liver cirrhosis". Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 103 (1995): 63-74
- 110 Norenberg, M. D. „The role of astrocytes in hepatic encephalopathy“. Neurochem. Pathol. 6 (1987): 13-33
- 111 Norenberg, M. D., Itzhak, Y., Bender, A. S. "The peripheral benzodiazepine receptor and neurosteroids in hepatic encephalopathy". In: Felipo V, editor. Cirrhosis, Hyperammonemia, and Hepatic Encephalopathy. New York: Plenum Press, 95, 1997:95-111
- 112 Norenberg, M. D., Jayakumar, A. R., Rama Rao, K. V., Panickar, K. S. "New concepts in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling". Metab. Brain Dis. 3-4 (2007): 219-234

- 113 Norenberg, M. D., Rama Rao, K. V., Jayakumar, A. R. "Signaling factors in the mechanism of ammonia neurotoxicity". *Metab. Brain Dis.* 24 (2009): 103-117
- 114 Novelli, G., Rossi, M., Pretagostini, R., Novelli, L., Poli, L., Ferretti, G., Iappelli, M., Berloco, P., Cortesini, R. "A 3-year experience with Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS): our results on 63 patients with hepatic failure and color Doppler US evaluation of cerebral perfusion". *Liver Int.* 3 (2003): 66-72
- 115 Novelli, G., Rossi, M., Pretagostini, R., Poli, L., Novelli, L., Berloco, P., Ferretti, G., Iappelli, M., Cortesini, R. "MARS (molecular adsorbent recirculating system): experience in 34 cases of acute liver failure". *Liver* 2 (2002): 43-47
- 116 Odeh, M., Sabo, E., Srugo, I., Oliven, A. "Relationship between tumor necrosis factor- alpha and ammonia in patients with hepatic encephalopathy due to chronic liver failure". *Ann. Med.* 37 (2005):603-612
- 117 O'Grady, J. G., Alexander, G. J., Hayllar, K. M., Williams, R. "Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure". *Gastroenterology* 97 (1989): 439-445
- 118 O'Grady, J.G., Gimson, A. E., O'Brien, C.J., Pucknell, A., Hughes, R.D., Williams, R. "Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure". *Gastroenterology* 94 (1988): 1186-1192
- 119 O'Grady, J. G., Langely, P. G., Isola, L. M., Aledort, L. M., Williams, R. "Coagulopathie of fulminant hepatic failure". *Sem. Liv. Dis.* 6 (1986): 159-163
- 120 Opolon, P. "Extracorporeal assist during fulminant hepatic failure: Aims and limits". *Eur. J. Clin. Invest.* 13 (1983): 3-4
- 121 Opolon, P. "Large pore hemodialysis in fulminant hepatic failure". Brunner, G., Schmidt, F. W. (eds.) "Artificial Liver Support". Springer Verlag, 1981: 126-131
- 122 Papadakis, M. A., Faser, C. L., Arieff, A. L. "Hyponatraemia in patients with cirrhosis". *Q. J. Med.* 76 (1990): 675-688

- 123 Peters, T. Jr. "Serum albumin". *Adv. Prot. Chem.* 37 (1985): 161-245
- 124 Peterson, C., Giguere, J. F., Cotman, C. W., Butterworth, R. F. "Selective loss of N- Methyl- D- Aspartate- sensitiv L- (3H)- Glutamate binding sites in rat brain following portocaval anastomosis". *J. Neurochem.* 55 (1990): 386-390
- 125 Phillips, G. B. "The syndrome of impending hepatic coma in patients with cirrhosis of liver given certain nitrogen substances". *New Engl. J. Med.* 247 (1952): 239
- 126 Plum, F., Hindfelt, B. "The neurological complications of liver disease". In: Vinken, P., Bruyn, D. F. (eds.). *Handbook of Clinical Neurology*, 27, 1976: 349-377
- 127 Raddatz, D., Ramadori, G. "Carbohydrate metabolism and the liver: actual aspects from physiology and disease". *Z. Gastroenterol.* 45 (2007): 51-62
- 128 Rahman, T., Hodgson, H. "Clinical management of acute hepatic failure". *Intensive Care Med.* 27 (2001): 467-476
- 129 Record, C. O., Iles, R. A., Cohen, R. D., Williams, R. "Acid-base and metabolic disturbances in fulminant hepatic failure". *Gut.* 16 (1975): 144
- 130 Rifai, K., Ernst, T., Kretschmer, U., Bahr, M. J., Schneider, A., Hafer, C., Haller, H., Manns, M. P., Fliser, D. "Prometheus® - a new extracorporeal system for the treatment of liver failure". *J. Hepatol.* 39 (2003): 984-990
- 131 Rijt, van der C. C., Schalm, S. W., Meulstee, J. Stijnen, T. "Flumazenil therapy for hepatic encephalopathy. A double- blind cross over study". *Gastroenterol. Clin. Biol.* 19 (1995): 572-580
- 132 Rolando, N., Harvey, F., Brahm, J., Fagan, E., Williams, R. "Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure". *Hepatology* 12 (1990): 1-9

- 133 Rolando, N., Harvey, F., Brahm, J., Fagan, E., Williams, R. "Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients". *Hepatology* 11 (1990): 49-53
- 134 Rose, B. D., Post, T. W. „Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders“, 5th ed., New York: McGraw-Hill, 2001
- 135 Rössle, M., Herz, R., Klein, B., Gerok, W. „Tryptophan- Metabolismus bei Lebererkrankungen: Eine pharmakokinetische und enzymatische Untersuchung“. *Klin. Wochenschr.* 64 (1986): 590-594
- 136 Rothstein, J. D. "Benzodiazepine receptor ligands and hepatic encephalopathy: a causal relationship"? *Hepatology* 19 (1994): 248-250
- 137 Rozga, J. "Liver support technology – an update". *Xenotransplantation* 13 (2006): 380-389
- 138 Rudow, D. L., Goldstein, M. J. „Critical care management of the liver transplant recipient“. *Crit. Care Nurs. Q.* 31 (2008): 232-243
- 139 Schliess, F. Görg, B. Häussinger, D. „Pathogenetic interplay between osmotic and oxidative stress: the hepatic encephalopathy paradigm“. *Biol. Chem.* 387 (2006): 1363-1370
- 140 Schliess, F., Görg, B., Häussinger, D. „RNA oxidation and zinc in hepatic encephalopathy and hyperammonemia“. *Metab. Brain. Dis.* 24 (2009): 119-134
- 141 Seligson, D., Marino, J., Dodson, E. "Determination of bromosulfophthalein in serum". *Clin. Chem.* 3 (1957): 638-645
- 142 Seternens, T., Sorensen, K., Smedsrod, B. "Scavenger endothelial cells of vertebrates: a nonperipheral leukocyte system for high- capacity elimination of waste macromolecules". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99 (2002): 7594-7597

- 143 Silk, D. B. A., Hanid, M. A. Trewby, P. N. Davies, M., Chase, R. A. Langley, P. G., Mellon, P. J., Wheeler P. G., Williams, R. „Treatment of fulminant hepatic failure by polyacrylonitrile- membrane haemodialysis“. Lancet 2 (1977): 1-3
- 144 Sinke, A. P., Jayakumar, A. R., Panickar, K. S., Moriyama, M., Reddy, P. V., Norenberg, M. D. “NFkappaB in the mechanism of ammonia-induced astrocyte swelling in culture”. J. Neurochem. 106 (2008): 2302-2311
- 145 Smolik, G., Baurmeister, U., Hampe, M. „Backfiltration: does it occur in membrane plasma separation“? ASAIO transactions 34 (1988): 594-597
- 146 Splendiani, G., Tancredi, M., Daniele, M., Giammaria, U. “Treatment of acute liver failure with hemodetoxification techniques”. Int. J. Artif. Organs 13 (1990): 370-374
- 147 Stadlbauer, V., Jalan, R. „Acute liver failure: liver support therapies“. Curr. Opin. Crit. Care 13 (2007): 215-221
- 148 Stange, J., Mitzner, S. R. “A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between patient’s blood and a bioartificial liver”. Int. J. Artif. Organs 19 (1996): 677-691
- 149 Stange, J., Mitzner, S. R., Klammt, S., Freytag, J., Peszynski, P., Looock, J., Hickstein, H., Korten, G., Schmidt, R., Hentschel, J., Schulz, M., Löhr, M., Liebe, S., Schareck, W., Hopt, U. T. „Liver Support by extracorporeal blood purification: A clinical observation“. Liver Transplant. 6 (2000): 603-613
- 150 Stange, J., Mitzner, S. R., Ramlow, W., Gliesche, T., Hickstein, H., Schmidt, R. “A new procedere for the removal of protein bound drugs and toxins”. ASAIO J. 39 (1993): 621-625
- 151 Stange, J., Mitzner, S. R., Risler, T., Erley, C. M., Lauchart, W., Göhl, H., Klammt, S., Peszynski, P., Freytag, J., Hickstein, H., Löhr, M., Liebe, S., Schareck, W., Hopt, U. T., Schmidt, R. „Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS): Clinical results of a new membrane- based blood purification system for bioartificial liver support“. Artif. Organs 23 (1999): 319-330

- 152 Stange, J., Ramlow, W., Mitzner, S. R., Schmidt, R., Klinkmann, H. "Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins". *Artif. Organs* 17 (1993): 809-813
- 153 Steiner, C., Mitzner, S. R. "Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: analysis of 176 patients of the International MARS Registry". *Liver* 22 (2002): 20-25
- 154 Steiner, C., Sen, S., Stange, J., Williams, R., Jalan, R. „Binding of bilirubin and bromosulphthalein to albumin: implications for understanding the pathophysiology of liver failure and its management“. *Liver Transpl.* 10 (2004): 1531-1538
- 155 Swagell, C.D., Morris, C.P., Henly, D.C. "Effect of fatty acids, glucose, and insulin on hepatic glucose uptake and glycolysis". *Nutrition* 22 (2006): 672-678
- 156 Szerb, J. C., Butterworth, R. F. "Effect of ammonium ions on synaptic transmission in the mammalian central nervous system". *Prog. Neurobiol.* 39 (1992): 135-153
- 157 Szerb, J. C., Butterworth, R. F. "Pre- and postsynaptic glutamatergic dysfunction in hepatic encephalopathy". In: Bengtsson, F., Jeppsson, B., Almdal, T., Vilstrup, H. (eds.). *Progress in hepatic encephalopathy and metabolic nitrogen exchange*. CRC Press (Boca Raton), 1991: 183-195
- 158 Thomas, L. „Harnstoff-N“. In: *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 5. Aufl., Frankfurt/ Main: TH- Books- Verlagsgesellschaft, 2000: 384-387
- 159 Thomas, L. „Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik“. In: *Labor und Diagnose*: 5. Aufl., Frankfurt/ Main: TH- Books- Verlagsgesellschaft, 2000: 197-207
- 160 Thomas, L. „Kreatinin“. In: *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 5. Aufl., Frankfurt/ Main: TH- Books- Verlagsgesellschaft, 2000: 376-384

- 161 Tietz, N. W. "Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics". Burtis, C. A., Ashwood, E. R., Bruns, D. E. (eds.). 3. edition, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1999: 1838
- 162 Tiribelli, C., Ostrow, J. D. „ New concepts in bilirubin and jaundice: report of the Third International Bilirubin Workshop, April 6-8, 1995, Trieste, Italy“. *Hepatology* 24 (1996): 1296-1311
- 163 Violi, F., Ferro, D., Basili, S., et al. "Increased rate of thrombin generation in hepatitis C virus cirrhotic patients. Relationship to venous thrombosis". *J. Invest. Med.* 43 (1995a): 550-554
- 164 Violi, F., Ferro, D., Basili, S., et al. "Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up of 165 liver cirrhotic patients". *Hepatology* 22 (1995b): 96-100
- 165 Wada, H., Usui, M., Sakuragawa, N. „Hemostatic abnormalities and liver diseases“. *Semin. Thromb. Hemost.* 34 (2008): 772-778
- 166 Wendon, J., Lee, W. "Encephalopathy and cerebral edema in the setting of acute liver failure: pathogenesis and management". *Neurocrit. Care* 9 (2008): 97-102
- 167 Willard-Mack, C. L., Koehler, R. C., Hirata, T., et al. "Inhibition of glutamine synthetase reduces ammonia-induced astrocyte swelling in rat". *Neuroscience* 71 (1996): 589-599
- 168 Williams, R. „Review article: bacterial flora and pathogenesis in hepatic encephalopathy“. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 25 (2007): 17-22
- 169 Winau, F., Hegasy, G., Weiskirchen, R., Weber, S., Cassan, C., Sieling, P. A., Modlin, R. L., Liblau, R. S., Gressner, A. M., Kaufmann, S.H. "Ito cells are liver-resident antigen-presenting cells for activating T cell responses". *Immunity* 26 (2007): 117-129
- 170 Wright, G., Jalan, R. "Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis". *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 21 (2007): 95-110

- 171 Wright, G., Shawcross, D., Olde Damink, S. W., Jalan, R. "Brain cytokine flux in acute liver failure and its relationship with intracranial hypertension". *Metab. Brain. Dis.* 22 (2007): 375-388
- 172 Yeshua, H., Blendis, L. M., Oren, R. „Pulmonary Manifestation of Liver Diseases“. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 13 (2009): 60-69
- 173 Yonekura, T., Kamata, S., Wasa, M., Okada, A., Kawata, S., Tarui, S. „Simultaneous analysis of plasma phenethylamine, phenylethanolamine, tyramine and octopamine in patients with hepatic encephalopathy“. *Clin. Chim. Acta.* 199 (1991): 91-98
- 174 Zhou, B., Norenberg, M. D. "Ammonia downregulates GLAST mRNA glutamate transporter in hyperammonemia and hepatic encephalopathy: relation to energy metabolism and glutamatergic neurotransmission". *Glia.* 21 (1997): 124-133
- 175 Zieve, L. "Role of synergism in the pathogenesis of hepatic encephalopathy". In: Capocaccia, L., Fischer, J. E., Rossi-Fanelli, F. (eds.). *Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Failure*, New York, Plenum Publishing Corporation, 1984: 15-23
- 176 Zieve, L. "The mechanism of hepatic coma". *Hepatology* 1 (1981): 360-365
- 177 Zwingmann, C. Butterworth, R. „An update on the role of brain glutamine synthesis and its relation to cell-specific energy metabolism in the hyperammonemic brain: further studies using NMR spectroscopy“. *Neurochem. Int.* 47 (2005): 19-30

7 Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
BSP	Bromosulphthalein
Cl	Clearance
GABA	Gamma- Aminobuttersäure
GLAST-1	L- Glutamat/ L- Aspartat- Transporter
GLT- 1	Glutamattransporter
HRS	Hepatorenales Syndrom
IL- 1 beta	Interleukin 1 beta
IL- 6	Interleukin 6
iNOS	induzierbare Stickstoffmonoxid Synthase
MAPKs	mitogen aktivierte Proteinkinase
MARS	Molecular Adsorbents Recirculating System
min	Minute
ml	Milliliter
MW	Mittelwert
NAD	Nicotinamid- adenin- dinucleotid
NADPH	Nicotinamid- adenin- dinucleotid- phosphat
NMDA	n- Methyl- D- Aspartat
NF- kappa B	Transkriptionsfaktor/ <i>nuclear factor „kappa-light-chain-enhancer“ of activated B-cells</i>
NO	Stickstoffmonoxid
n.s.	nicht signifikant
p	Irrtumswahrscheinlichkeit im Rahmen von statistischen Berechnungen
RNA	Ribonukleinsäure/ <i>ribonucleic acid</i>
SA	Standardabweichung
t	Zeit
THDOC	Tetrahydrodeoxycorticosteron
TNF	Tumornekrosefaktor
ZNS	Zentrales Nervensystem

7.2 Messwertetabellen

Tabellen A1 a-d (zu Diagramm 1 und Tabelle 3 bis 5 im Abschnitt „Ergebnisse“):

Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]									
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW \pm SA SVR	63,9	p < 0,05	98,3	n.s.	126,3	n.s.	150,3	n.s.	156,5
	\pm 22,4		\pm 28,8		\pm 12,5		\pm 23,5		\pm 19,1
Signifikanz	n.s.		p < 0,05		n.s.		n.s.		n.s.
MW \pm SA AVR	42,2	p < 0,05	64,9	p < 0,001	127,9	n.s.	141,7	n.s.	154,3
	\pm 11,1		\pm 14,4		\pm 17,9		\pm 21,7		\pm 34,5

Tabelle A1 a: Clearancewerte für Ammoniak [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

		DFR [ml/min]				
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,0439	0,0001	0,0001	0
	100	0,0439	n.a.	0,0537	0,0065	0,0021
	150	0,0001	0,0537	n.a.	0,052	0,0088
	200	0,0001	0,0065	0,052	n.a.	0,6285
	250	0	0,0021	0,0088	0,6285	n.a.

Tabelle A1 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Ammoniak und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) in der Standardversuchsreihe.

		DFR [ml/min]				
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,012	0	0	0
	100	0,012	n.a.	0,0001	0	0,0002
	150	0	0,0001	n.a.	0,2585	0,1284
	200	0	0	0,2585	n.a.	0,4682
	250	0	0,0002	0,1284	0,4682	n.a.

Tabelle A1 c: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Ammoniak und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) in der Albuminversuchsreihe.

	DFR [ml/min]					
		50	100	150	200	250
DFR [ml/min]	50	0,0586	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	100	n.a.	0,0295	n.a.	n.a.	n.a.
	150	n.a.	n.a.	0,8583	n.a.	n.a.
	200	n.a.	n.a.	n.a.	0,5254	n.a.
	250	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,8936

Tabelle A1 d: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Ammoniak und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) zwischen Standard- und Albuminversuchsreihe.

Tabellen A2 a-d (zu Diagramm 2 und Tabelle 6 bis 8 im Abschnitt „Ergebnisse“):

	Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]								
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW ± SA SVR	58,7 ± 14,3	p < 0,005	102,9 ± 22,2	p < 0,005	139,5 ± 10,4	p < 0,005	173 ± 15,4	n.s.	175,8 ± 15,6
Signifikanz	p < 0,05		p < 0,05		n.s.		n.s.		n.s.
MW ± SA AVR	29,7 ± 15,3	p < 0,005	66,3 ± 16,7	p < 0,001	134,4 ± 19,6	n.s.	156,2 ± 20,4	n.s.	188,4 ± 35

Tabelle A2 a: Clearancewerte für Ammoniak [ml/min] über dem Diaflux (M1M2) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

	DFR [ml/min]					
		50	100	150	200	250
DFR [ml/min]	50	n.a.	0,0022	0	0	0
	100	0,0022	n.a.	0,0044	0,0001	0,0001
	150	0	0,0044	n.a.	0,0013	0,0008
	200	0	0,0001	0,0013	n.a.	0,7549
	250	0	0,0001	0,0008	0,7549	n.a.

Tabelle A2 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Ammoniak und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Diaflux (M1M2) in der Standardversuchsreihe.

	DFR [ml/min]					
		50	100	150	200	250
DFR [ml/min]	50	n.a.	0,0027	0	0	0
	100	0,0027	n.a.	0,0001	0	0
	150	0	0,0001	n.a.	0,0881	0,0081
	200	0	0	0,0881	n.a.	0,0806
	250	0	0	0,0081	0,0806	n.a.

Tabelle A2 c: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Ammoniak und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Diaflux (M1M2) in der Albuminversuchsreihe.

	DFR [ml/min]					
		50	100	150	200	250
DFR	50	0,0068	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	100	n.a.	0,0091	n.a.	n.a.	n.a.
	150	n.a.	n.a.	0,5855	n.a.	n.a.
	200	n.a.	n.a.	n.a.	0,139	n.a.
	250	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,4418

Tabelle A2 d: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Ammoniak und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Diaflux (M1M2) zwischen Standard- und Albuminversuchsreihe.

Tabellen A3 a-d (zu Diagramm 3 und Tabelle 9 bis 11 im Abschnitt „Ergebnisse“):

Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]									
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW ± SA SVR	76,9	n.s.	99,5	n.s.	124,3	n.s.	148,1	n.s.	154,3
	±		±		±		±		±
	23,8		28,3		13,6		35,4		32
Signifikanz	n.s.		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
MW ± SA AVR	62,6	n.s.	72,1	p < 0,001	131	n.s.	137,7	n.s.	154,6
	±		±		±		±		±
	8,8		18,2		11,5		17,6		14,4

Tabelle A3 a: Clearancewerte für Harnstoff [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

	DFR [ml/min]					
		50	100	150	200	250
DFR [ml/min]	50	n.a.	0,165	0,0017	0,0022	0,0008
	100	0,165	n.a.	0,0823	0,0253	0,0105
	150	0,0017	0,0823	n.a.	0,1544	0,0607
	200	0,0022	0,0253	0,1544	n.a.	0,758
	250	0,0008	0,0105	0,0607	0,758	n.a.

Tabelle A3 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Harnstoff und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) in der Standardversuchsreihe.

	DFR [ml/min]					
		50	100	150	200	250
DFR [ml/min]	50	n.a.	0,2739	0	0	0
	100	0,2739	n.a.	0,0001	0,0001	0
	150	0	0,0001	n.a.	0,4571	0,0107
	200	0	0,0001	0,4571	n.a.	0,0991
	250	0	0	0,0107	0,0991	n.a.

Tabelle A3 c: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Harnstoff und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) in der Albuminversuchsreihe.

	DFR [ml/min]					
		50	100	150	200	250
DFR [ml/min]	50	0,198	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	100	n.a.	0,0743	n.a.	n.a.	n.a.
	150	n.a.	n.a.	0,3759	n.a.	n.a.
	200	n.a.	n.a.	n.a.	0,5323	n.a.
	250	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,9851

Tabelle A3 d: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Harnstoff und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) zwischen Standard- und Albuminversuchsreihe.

Tabellen A4 a-d (zu Diagramm 4 und Tabelle 12 bis 14 im Abschnitt „Ergebnisse“):

Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]									
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW \pm SA SVR	54,8 \pm 13,1	p < 0,005	97,6 \pm 21,1	p < 0,05	121,8 \pm 12,4	n.s.	135,8 \pm 14	p < 0,01	158,5 \pm 7,6
Signifikanz	n.s.		n.s.		n.s.		p < 0,01		p < 0,05
MW \pm SA AVR	42,8 \pm 20,9	p < 0,05	78,3 \pm 25,7	p < 0,001	133,9 \pm 11,8	p < 0,005	157,8 \pm 9,5	p < 0,05	181,8 \pm 16,7

Tabelle A4 a: Clearancewerte für Harnstoff [ml/min] über dem Diaflux (M1M2) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

DFR [ml/min]						
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,0017	0	0	0
	100	0,0017	n.a.	0,0361	0,0041	0,0001
	150	0	0,0361	n.a.	0,0959	0,0001
	200	0	0,0041	0,0959	n.a.	0,0058
	250	0	0,0001	0,0001	0,0058	n.a.

Tabelle A4 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Harnstoff und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Diaflux (M1M2) in der Standardversuchsreihe.

DFR [ml/min]						
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,0255	0	0	0
	100	0,0255	n.a.	0,0007	0	0
	150	0	0,0007	n.a.	0,003	0,0002
	200	0	0	0,003	n.a.	0,0121
	250	0	0	0,0002	0,0121	n.a.

Tabelle A4 c: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Harnstoff und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Diaflux (M1M2) in der Albuminversuchsreihe.

	DFR [ml/min]					
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	0,2638	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	100	n.a.	0,1852	n.a.	n.a.	n.a.
	150	n.a.	n.a.	0,1137	n.a.	n.a.
	200	n.a.	n.a.	n.a.	0,0095	n.a.
	250	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,011

Tabelle A4 d: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Harnstoff und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Diaflux (M1M2) zwischen Standard- und Albuminversuchsreihe.

Tabellen A5 a-d (zu Diagramm 5 und Tabelle 15 bis 17 im Abschnitt „Ergebnisse“):

	Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]								
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW ± SA SVR	163,9 ± 18,8	n.s.	163,5 ± 22,1	n.s.	178,1 ± 11,9	n.s.	179 ± 22,6	n.s.	174,4 ± 14,8
Signifikanz	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,01		p < 0,05
MW ± SA AVR	112,4 ± 10,9	n.s.	117,3 ± 8,7	p < 0,001	144,2 ± 6,1	n.s.	144,4 ± 9,6	n.s.	148,7 ± 15,6

Tabelle A5 a: Clearancewerte für Kreatinin [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

	DFR [ml/min]					
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,9717	0,1478	0,2351	0,3085
	100	0,9717	n.a.	0,183	0,2551	0,3392
	150	0,1478	0,183	n.a.	0,9318	0,6382
	200	0,2351	0,2551	0,9318	n.a.	0,6805
	250	0,3085	0,3392	0,6382	0,6805	n.a.

Tabelle A5 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Kreatinin und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) in der Standardversuchsreihe.

	DFR [ml/min]					
		50	100	150	200	250
DFR [ml/min]	50	n.a.	0,4089	0,0001	0,0003	0,0009
	100	0,4089	n.a.	0,0001	0,0004	0,0015
	150	0,0001	0,0001	n.a.	0,9654	0,5243
	200	0,0003	0,0004	0,9654	n.a.	0,5775
	250	0,0009	0,0015	0,5243	0,5775	n.a.

Tabelle A5 c: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Kreatinin und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) in der Albuminversuchsreihe.

	DFR [ml/min]					
		50	100	150	200	250
DFR [ml/min]	50	0,0002	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	100	n.a.	0,0008	n.a.	n.a.	n.a.
	150	n.a.	n.a.	0,0001	n.a.	n.a.
	200	n.a.	n.a.	n.a.	0,0061	n.a.
	250	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,0151

Tabelle A5 d: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Kreatinin und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) zwischen Standard- und Albuminversuchsreihe.

Tabellen A6 a-d (zu Diagramm 6 und Tabelle 18 bis 20 im Abschnitt „Ergebnisse“):

Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]									
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW ± SA SVR	48,8 ± 17,2	p < 0,005	89,8 ± 19,9	p < 0,05	111,4 ± 9,1	p < 0,005	130,1 ± 5,4	n.s.	150,8 ± 26,9
Signifikanz	n.s.		p < 0,05		n.s.		p < 0,05		n.s.
MW ± SA AVR	38,9 ± 14,3	p < 0,01	66,9 ± 14,7	p < 0,001	108,6 ± 5,5	p < 0,001	123,6 ± 3,3	p < 0,001	140,9 ± 5,7

Tabelle A6 a: Clearancewerte für Kreatinin [ml/min] über dem Diaflux (M1M2) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

	DFR [ml/min]					
		50	100	150	200	250
DFR [ml/min]	50	n.a.	0,0034	0	0	0
	100	0,0034	n.a.	0,0365	0,0007	0,0012
	150	0	0,0365	n.a.	0,0015	0,0067
	200	0	0,0007	0,0015	n.a.	0,0942
	250	0	0,0012	0,0067	0,0942	n.a.

Tabelle A6 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Kreatinin und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Diaflux (M1M2) in der Standardversuchsreihe.

	DFR [ml/min]					
		50	100	150	200	250
DFR [ml/min]	50	n.a.	0,0074	0	0	0
	100	0,0074	n.a.	0,0001	0	0
	150	0	0,0001	n.a.	0,0002	0
	200	0	0	0,0002	n.a.	0,0001
	250	0	0	0	0,0001	n.a.

Tabelle A6 c: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Kreatinin und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Diaflux (M1M2) in der Albuminversuchsreihe.

	DFR [ml/min]					
		50	100	150	200	250
DFR [ml/min]	50	0,304	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	100	n.a.	0,0469	n.a.	n.a.	n.a.
	150	n.a.	n.a.	0,5416	n.a.	n.a.
	200	n.a.	n.a.	n.a.	0,0304	n.a.
	250	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,3975

Tabelle A6 d: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Kreatinin und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Diaflux (M1M2) zwischen Standard- und Albuminversuchsreihe.

Tabellen A7 a-d (zu Diagramm 7 und Tabelle 21 bis 23 im Abschnitt „Ergebnisse“):

Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]									
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW \pm SA SVR	158,7 \pm 9,4	p < 0,001	134,6 \pm 8,4	p < 0,001	163,1 \pm 10,2	n.s.	147,8 \pm 17,9	n.s.	104 \pm 53,3
Signifikanz	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,05
MW \pm SA AVR	82,9 \pm 11	p < 0,05	67,9 \pm 4,6	n.s.	67,4 \pm 12,7	p < 0,05	47,9 \pm 9,8	n.s.	41 \pm 5,7

Tabelle A7 a: Clearancewerte für Kreatinin [ml/min] über dem Aktivkohleadsorber (M2M3) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

DFR [ml/min]						
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,0009	0,4505	0,217	0,0326
	100	0,0009	n.a.	0,0003	0,1334	0,1943
	150	0,4505	0,0003	n.a.	0,0986	0,0234
	200	0,217	0,1334	0,0986	n.a.	0,0851
	250	0,0326	0,1943	0,0234	0,0851	n.a.

Tabelle A7 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Kreatinin und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Aktivkohleadsorber (M2M3) in der Standardversuchsreihe.

DFR [ml/min]						
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,0117	0,0468	0,0002	0
	100	0,0117	n.a.	0,9215	0,0011	0
	150	0,0468	0,9215	n.a.	0,0141	0,0009
	200	0,0002	0,0011	0,0141	n.a.	0,1667
	250	0	0	0,0009	0,1667	n.a.

Tabelle A7 c: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Kreatinin und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Aktivkohleadsorber (M2M3) in der Albuminversuchsreihe.

	DFR [ml/min]					
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	100	n.a.	0	n.a.	n.a.	n.a.
	150	n.a.	n.a.	0	n.a.	n.a.
	200	n.a.	n.a.	n.a.	0	n.a.
	250	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,0163

Tabelle A7 d: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Kreatinin und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Aktivkohleabsorber (M2M3) zwischen Standard- und Albuminversuchsreihe.

Tabellen A8 a-b (zu Diagramm 8 und Tabelle 24 im Abschnitt „Ergebnisse“):

	Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]								
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW ± SA SVR	0,1 ± 2,7	n.a.	0,3 ± 5	n.a.	-0,7 ± 3,8	n.a.	-0,5 ± 1,8	n.a.	1 ± 2,8
Signifikanz	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,005		p < 0,0001		p < 0,001
MW ± SA AVR	14,4 ± 5,5	n.s.	11 ± 1,9	n.s.	11,5 ± 7,2	n.s.	8,9 ± 2,4	n.s.	8,4 ± 2,5

Tabelle A8 a: Clearancewerte für Gallensäure [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

	DFR [ml/min]					
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,1789	0,4477	0,0468	0,0333
	100	0,1789	n.a.	0,8648	0,1223	0,0666
	150	0,4477	0,8648	n.a.	0,4135	0,3318
	200	0,0468	0,1223	0,4135	n.a.	0,7116
	250	0,0333	0,0666	0,3318	0,7116	n.a.

Tabelle A8 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Gallensäure und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) in der Albuminversuchsreihe.

Tabellen A9 a-b (zu Diagramm 9 und Tabelle 25 im Abschnitt „Ergebnisse“):

Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]									
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW \pm SA SVR	0 \pm 0	n.a.	0 \pm 0	n.a.	0 \pm 0	n.a.	0 \pm 0	n.a.	0 \pm 0
Signifikanz	p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,001		p < 0,005
MW \pm SA AVR	10,8 \pm 3,8	p < 0,05	6,6 \pm 2,2	n.s.	8,8 \pm 2,8	p < 0,05	4,9 \pm 2,1	n.s.	10,4 \pm 7

Tabelle A9 a: Clearancewerte für Gallensäure [ml/min] über dem Aktivkohleabsorber (M2M3) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

DFR [ml/min]						
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,0432	0,3205	0,0077	0,8944
	100	0,0432	n.a.	0,1745	0,1888	0,2438
	150	0,3205	0,1745	n.a.	0,0221	0,6191
	200	0,0077	0,1888	0,0221	n.a.	0,0984
	250	0,8944	0,2438	0,6191	0,0984	n.a.

Tabelle A9 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Gallensäure und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Aktivkohleabsorber (M2M3) in der Albuminversuchsreihe.

Tabellen A10 a-b (zu Diagramm 10 und Tabelle 26 im Abschnitt „Ergebnisse“):

Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]									
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW \pm SA SVR	0 \pm 0	n.a.	0 \pm 0	n.a.	0 \pm 0	n.a.	0 \pm 0	n.a.	0 \pm 0
Signifikanz	p < 0,001		p < 0,05		p < 0,05		n.s.		n.s.
MW \pm SA AVR	5,7 \pm 2,6	p < 0,05	1,9 \pm 1,7	n.s.	3,4 \pm 2,6	n.s.	2,4 \pm 3,1	n.s.	-1,5 \pm 4,4

Tabelle A10 a: Clearancewerte für Gallensäure [ml/min] über dem Anionenaustauscher (M3M4) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

	DFR [ml/min]					
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,0126	0,148	0,0694	0,0057
	100	0,0126	n.a.	0,2805	0,7645	0,1029
	150	0,148	0,2805	n.a.	0,5596	0,0408
	200	0,0694	0,7645	0,5596	n.a.	0,1079
	250	0,0057	0,1029	0,0408	0,1079	n.a.

Tabelle A10 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Gallensäure und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Anionenaustauscher (M3M4) in der Albuminversuchsreihe.

Tabellen A11 a-b (zu Diagramm 11 und Tabelle 27 im Abschnitt „Ergebnisse“):

	Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]								
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW ± SA SVR	-2,2 ± 5,5	n.a.	-4,3 ± 5,7	n.a.	-2 ± 5,5	n.a.	-3,9 ± 7	n.a.	-2,2 ± 5,8
Signifikanz	p < 0,005		p < 0,001		p < 0,05		n.s.		p < 0,05
MW ± SA AVR	12,9 ± 6,6	n.s.	9,7 ± 3,6	n.s.	8,6 ± 9,6	n.s.	4,8 ± 8,9	n.s.	9 ± 8,9

Tabelle A11 a: Clearancewerte für Bromosulfophthalein [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

	DFR [ml/min]					
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,3237	0,3927	0,1067	0,4112
	100	0,3237	n.a.	0,8038	0,244	0,8605
	150	0,3927	0,8038	n.a.	0,4942	0,948
	200	0,1067	0,244	0,4942	n.a.	0,4393
	250	0,4112	0,8605	0,948	0,4393	n.a.

Tabelle A11 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Bromosulfophthalein und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) in der Albuminversuchsreihe.

Tabellen A12 a-b (zu Diagramm 12 und Tabelle 28 im Abschnitt „Ergebnisse“):

Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]									
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW \pm SA SVR	0 \pm 0	n.a.	0 \pm 0	n.a.	0 \pm 0	n.a.	0 \pm 0	n.a.	0 \pm 0
Signifikanz	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001
MW \pm SA AVR	146,1 \pm 7,6	n.s.	140,9 \pm 8	n.s.	133,2 \pm 10,7	n.s.	125,6 \pm 23,5	n.s.	132,4 \pm 16,1

Tabelle A12 a: Clearancewerte für Bromosulphthalein [ml/min] über dem Anionenaustauscher (M3M4) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

DFR [ml/min]						
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,3003	0,0368	0,0694	0,0904
	100	0,3003	n.a.	0,2175	0,2001	0,3154
	150	0,0368	0,2175	n.a.	0,4848	0,9227
	200	0,0694	0,2001	0,4848	n.a.	0,5688
	250	0,0904	0,3154	0,9227	0,5688	n.a.

Tabelle A12 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für Bromosulphthalein und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Anionenaustauscher (M3M4) in der Albuminversuchsreihe.

Tabellen A13 a-b (zu Diagramm 13 und Tabelle 29 im Abschnitt „Ergebnisse“):

Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]									
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW \pm SA SVR	-7,2 \pm 4,4	n.a.	-5,6 \pm 5,7	n.a.	-1,3 \pm 8,5	n.a.	-6,3 \pm 7,2	n.a.	-1,8 \pm 8,5
Signifikanz	n.s.		p < 0,05		n.s.		n.s.		n.s.
MW \pm SA AVR	-1,5 \pm 6,6	n.s.	6,1 \pm 8,1	p < 0,05	-6,8 \pm 10,1	n.s.	-3 \pm 2,3	n.s.	-3,3 \pm 5,5

Tabelle A13 a: Clearancewerte für unkonjugiertes Bilirubin [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

	DFR [ml/min]					
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,103	0,3064	0,6058	0,6252
	100	0,103	n.a.	0,0343	0,0239	0,0403
	150	0,3064	0,0343	n.a.	0,3909	0,4673
	200	0,6058	0,0239	0,3909	n.a.	0,9208
	250	0,6252	0,0403	0,4673	0,9208	n.a.

Tabelle A13 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für unkonjugiertes Bilirubin und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem MARSflux (PIPO) in der Albuminversuchsreihe.

Tabellen A14 a-b (zu Diagramm 14 und Tabelle 30 im Abschnitt „Ergebnisse“):

	Flussrate Dialysatkreislauf [ml/min]								
	50	Signifikanz	100	Signifikanz	150	Signifikanz	200	Signifikanz	250
MW ± SA SVR	0 ± 0	n.a.	0 ± 0	n.a.	0 ± 0	n.a.	0 ± 0	n.a.	0 ± 0
Signifikanz	p < 0,05		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
MW ± SA AVR	-19,1 ± 18,1	n.s.	8,8 ± 22,7	n.s.	7,1 ± 19,5	n.s.	6,2 ± 27,9	n.s.	-7,2 ± 28,8

Tabelle A14 a: Clearancewerte für unkonjugiertes Bilirubin [ml/min] über dem Anionenaustauscher (M3M4) der Standard (SVR)- und Albuminversuchsreihe (AVR) im Verhältnis zur Flussrate im Dialysatkreislauf (Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzangaben).

	DFR [ml/min]					
DFR [ml/min]		50	100	150	200	250
	50	n.a.	0,8265	0,0364	0,0917	0,4088
	100	0,8265	n.a.	0,8996	0,8736	0,3425
	150	0,0364	0,8996	n.a.	0,9496	0,3381
	200	0,0917	0,8736	0,9496	n.a.	0,4328
	250	0,4088	0,3425	0,3381	0,4328	n.a.

Tabelle A14 b: Übersicht zur Signifikanz der Clearancedifferenzen für unkonjugiertes Bilirubin und deren Änderungen mit Steigerung der Dialysatflussrate (DFR) [ml/min] über dem Anionenaustauscher (M3M4) in der Albuminversuchsreihe.

7.3 Thesen

1. Das Leberversagen ist ein Krankheitsbild, welches über konsekutive Akkumulation von Toxinen zu Komplikationen der Hirnfunktion sowie der Haemodynamik und damit der Nierendurchblutung führt.
2. Um dieses sich entwickelnde Multiorganversagen aufzuhalten, ist also die effektive und sichere Entfernung der Toxine des Leberversagens bedeutsam.
3. Herkömmlich Entgiftungsverfahren, wie die Hämodialyse, die Hämo-perfusion und der Plasmaaustausch sind nicht in zufrieden stellendem Maße in der Lage, wasserlösliche und eiweißgebundene Substanzen aus dem Blutkreislauf zu entfernen.
4. Das MARS- Verfahren (Molecular Adsorbent Recirculating System) stellt heute das am meisten verbreitete Leberersatzverfahren dar.
5. Hierbei werden wasserlösliche niedermolekulare und albumingebundene niedermolekulare Toxine selektiv durch eine primäre Albumindialyse und konsekutive Albuminregeneration über eine Kombination aus Adsorbersystemen (Aktivkohle-adsorber und Anionenaustauscher) entfernt.
6. Über die Bedeutung der technischen Parameter (Flussraten, Dialyse mit und ohne Albumin) der verschiedenen Komponenten besteht noch Unklarheit.
7. Insbesondere aus Mangel geeigneter Modelle, die die endogene Toxinbildung simulieren, sind solche Informationen auch in vitro bisher noch nicht gewonnen worden.
8. Im Rahmen einer zuvor realisierten Promotionsarbeit wurde jedoch ein Modell entwickelt, welches durch einen Zweikompartmentaufbau mit paralleler Zudosierung eines Toxingemisches die Simulation der pathophysiologischen Verhältnisse im Leberversagen auch im Langzeitverlauf möglich macht.
9. Ziel der vorliegenden Arbeit war, unter Anwendung dieses Zweikompartmentmodells die Bedeutung des Albumins und der einzelnen Module im Mars- Kreislauf und deren Flussraten für die Elimination bestimmter

Toxine hervorzuheben und damit Anhaltspunkte für eine effektivere Entgiftung bei unveränderten Nebenwirkungen zu gewinnen.

10. So wurden in einem in- vitro- Modell die einzelnen Parameter (Flussrate im Dialysatkreislauf, Dialyse mit und ohne Albumin) unter Konstanthaltung anderer Größen (Flussrate im Patienten- und MARS- Kreislauf, Albuminkonzentration im MARS- Kreislauf) verändert.
11. In der Standard- und Albuminversuchsreihe wurde das MARS- Verfahren unter Anwendung unterschiedlicher Dialysatflussraten der kontinuierlichen (50 - 100 ml/min) und intermittierenden Dialyseverfahren (150 - 250 ml/min) getestet.
12. Weiterhin wurde in einem einfachen Rezirkulationsmodell der Effekt der variierten Albumindialysatflussrate auf die Elimination von Toxinen getestet.
13. Dabei wurde für Ammoniak, Kreatinin, Harnstoff als wasserlösliche sowie Bromsulfophthalein, Gallensäuren und Bilirubin (Gesamt-, konjugiertes und unkonjugiertes Bilirubin) als eiweißgebundene Modelltoxine der Einfluss der technischen Parameter analysiert.
14. Über die Berechnung der Momentanclearance der Substanzen über den Filter- und Adsorbereinheiten wurde der Einfluss der unterschiedlichen Flussraten im zweiten Dialysatkreislauf ersichtlich.
15. Dabei wurde verdeutlicht, dass eine höhere Dialysatflussrate sich förderlich auf die Elimination wasserlöslicher Substanzen auswirkt.
16. Während Harnstoff und Ammoniak ausschließlich über den zweiten Dialysator aus dem MARS- Kreislauf entfernt wurden, konnte für Kreatinin der Aktivkohleabsorber als zusätzlicher Eliminationspunkt ermittelt werden. Demzufolge ist Kreatinin zur Etablierung der reinen Dialysesequenz im MARS- Kreislauf nicht geeignet.
17. Das Einbringen von Dialysatalbumin wirkt sich besonders im Bereich niedriger Flussraten negativ auf die Clearance von wasserlöslichen Substanzen aus. Hierfür ist der Prozess des „Membranfowlings“ ursächlich zu nennen.

18. Unter dem „Membranfowling“ kommt es besonders innerhalb der ersten Dialyseminuten zu Verklebungen der MARSflux- Membran ausgehend von der Dialysatseite. Durch diese Anlagerung von Albuminmolekülen und proteinaffinen Substanzen wurde die Clearanceleistung für wasserlösliche Substanzen abgeschwächt.
19. Eiweißgebundene Substanzen wurden bei hohen Dialysatflüssen schlechter aus dem Kreislauf entfernt. Erklärung findet die Abnahme der Clearanceleistung über dem MARSflux in der Backfiltration.
20. Unter hohen Zirkulationsgeschwindigkeiten wirkt an der MARSflux- Membran der erstarkende konvektive Stofftransport dem diffusiven Stofftransport entgegen und führt zur Ausbildung von Ablagerungen, welche letztendlich eine Effektivitätsabschwächung der Clearanceleistung für eiweißgebundene Substanzen hervorrufen. Somit stellt die Backfiltration einen wichtigen limitierenden Faktor für den Membrandurchtritt von eiweißgebundenen Modelltoxinen dar.
21. Mit Hilfe der Rezirkulationsversuche konnte jedoch belegt werden, dass besonders im Hinblick auf die Elimination eiweißgebundener Substanzen die Anwendung hoher Flussraten im Dialysatkreislauf durchaus sinnvoll sein kann, da auf diese Weise der negative Effekt der Backfiltration auf die Clearance durch die Bereitstellung größerer Mengen an Albumin mit freien Bindungsstellen aufgewogen wird.
22. Die Clearancebestimmung für unkonjugiertes Bilirubin war aufgrund seiner starken Bindungsaffinität zum Albuminmolekül und damit eingeschränkten Transportkinetik über dem MARSflux weder in den Versuchen mit Albumindialyse noch in den Rezirkulationsversuchen möglich. Somit ist für unkonjugiertes Bilirubin das MARS- Verfahren zum heutigen Zeitpunkt nicht geeignet, einen Übertritt der Substanz in das Dialysat in klinisch relevanten Maßen zu ermöglichen.
23. Die neu gewonnenen Erkenntnisse über die Auswirkungen variierter Dialysatflussraten auf das Clearanceverhalten von wasserlöslichen und eiweißgebundenen Substanzen sollten im Hinblick auf den Einsatz in der Klinik einen stärkeren Einfluss auf die Anwendungsparameter haben, um das

Potential des MARS- Verfahrens bei gutem Kosten- Nutzen- Risiko- Verhältnis voll auszuschöpfen.

24. Im Hinblick auf die technischen MARS- Komponenten legen die Ergebnisse dieser Arbeit die Notwendigkeit der Weiterentwicklung und Verbesserung von Adsorber- und Filtersystemen sowie das Überdenken bestehender Dialyseprinzipien nahe.

7.4 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitates gekennzeichnet. Diese Erklärung erstreckt sich sowohl auf den graphischen als auch auf den schriftlichen Teil der Arbeit.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Stefanie Schmidt, Rostock 2010

7.5 Danksagung

Heutzutage ist es nicht leicht, eine wissenschaftliche Fragestellung zu finden, die interessant, gleichzeitig aber auch aktuell und realisierbar ist. Deshalb möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. R. Schmidt, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin der Universität Rostock bedanken. Die vorliegende Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne seine Vermittlung an das Forschungsteam des Center of Extracorporeal Organ Support (CEOS).

Ein weiterer besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. J. Stange, insbesondere für die Bereitstellung des Themas sowie für die professionelle und geduldige Unterstützung. Keine Erläuterung auch noch so komplexer Fragestellung ist ihm zu viel gewesen. Sowohl während der Datenauswertung als auch beim späteren Niederschreiben der Studienergebnisse stand er mir mit Rat und Tat zur Seite. Für diese Hilfe, sowie für die sich ergebende Möglichkeit an diesem modernen Teilgebiet der Medizin teilhaben zu können, möchte ich mich noch einmal besonders bedanken.

Als nächstes möchte ich mich bei dem gesamten Team des Center of Extracorporeal Organ Support (CEOS) der Universität Rostock bedanken. Jeder einzelne war zu keiner Zeit abgeneigt, Hilfe zu geben. Dies hat zu einem guten Gelingen meiner Arbeit maßgeblich beigetragen. Hierbei möchte ich stellvertretend Frau H. Weiss-Reinig erwähnen, welche eine gute Betreuerin in Laborangelegenheiten war und bei der ich mich für die ausgezeichnete und geduldige Einarbeitung bedanken möchte. Durch Ihre freundliche und hilfsbereite Art sorgte sie für eine gute Zusammenarbeit und eine angenehme Atmosphäre.

Ich hatte im Rahmen meiner Dissertationsarbeit nicht nur die Gelegenheit, wissenschaftliches Arbeiten und Labortätigkeit kennen zu lernen, sondern auch Freunde fürs Leben zu finden. So gilt mein ganz besonderer Dank meiner Mitstreiterin Tina Szyszkowitz, ohne die die teilweise anstrengenden und ab und an nervenaufreibenden Stunden im Labor wohl unmöglich zu überstehen gewesen wären. Ebenfalls möchte ich Anja May und Anje Günther für ihre seelische und moralische Unterstützung nicht nur während des Schreibens der Arbeit, sondern während des gesamten Studiums in Rostock, danken. Ich werde unsere gemeinsame Zeit in lebendiger Erinnerung behalten!

Ein ganz besonderer Dank gilt Marc Lange, für seine unermüdliche, stets gut gelaunte Hilfsbereitschaft, die ihn nicht nur einmal zum Feuerwehrmann in Sachen Computerfragen machte. Ich danke ihm, für die außerfachliche Motivation, besonders während der letzten Phase dieser Arbeit.

Bei Brigitte Schoula möchte ich mich für die Zeit und Geduld, die in das Korrekturlesen geflossen sind, bedanken.

Mein letzter Dank gilt den Personen, die mein Studium an der Universität Rostock erst ermöglicht haben, meinen Eltern und Großeltern. Für ihre grenzenlose und uneingeschränkte Unterstützung, ihre Kraft, Liebe und Geduld, die mich all die Jahre begleitet haben, möchte ich mich hiermit ganz herzlich bedanken.